Beiträge

zur

Kenntnis der 1-Phenyl-3-methyl-5-halogenpyrazole.

Inaugural-Dissertation

der

Hohen philosophischen Fakultät der Universität Rostock

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

von

Heinrich Behn

aus Uelzen (Rohrstorf).

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Rostock

Carl Hinstorffs Buchdruckerei

1900.

Referent: Herr Prof. Dr. Michaelis.

Dem Andenken

seines verstorbenen Vaters

gewidmet

vom Verfasser.

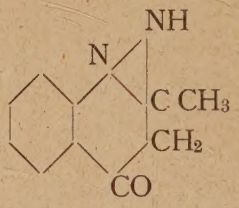
Allgemeiner Teil.

Durch die Darstellung von Phenylmethylpyrazolon aus Phenylhydrazin und Acetessigester[1] wurde der wissenschaftlichen Forschung ein neues, grosses Arbeitsfeld innerhalb der organischen Chemie erschlossen: das Studium der Pyrazolone und Pyrazole; Körper, denen sowohl wegen der Schönheit und Vielseitigkeit ihrer Reaktionen, wie auch wegen ihrer in mannigfacher Beziehung ausgeprägten Ähnlichkeit mit den Benzolderivaten[2] stets lebhaftes Interesse entgegengebracht worden ist.

Es ist seither vielseitig und angestrengt auf diesem Gebiete gearbeitet worden, die Reihen der Pyrazolone und Pyrazole haben sich ins Unabsehbare erweitert, und die gewonnenen Resultate, von denen auch manche praktische Bedeutung erlangt haben, sind so zahlreich und mannigfaltig, dass wir heute in der Lage sind, uns über den chemischen Bau dieser Substanzen ein ziemlich sicheres Bild machen zu können. Namentlich waren es die klassischen Untersuchungen von Ludwig Knorr, durch die einerseits eine Fülle von Abkömmlingen des Pyrazolons wie Pyrazols bekannt wurde, und die andrerseits zu jenen Vorstellungen über die chemische Struktur dieser Körperklassen führten, wie sie in den von Knorr aufgestellten Formeln ihren Ausdruck fanden.

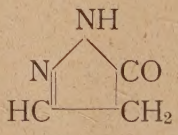
[1]) Ber. 16, 2597.
[2]) Ber. 28, 714.

Die ursprünglich aufgestellten Formelbilder machten im Laufe der Untersuchungen zum Teil eine Wandlung durch. Während Knorr das aus Benzoylacetessigester und Phenylhydrazin entstandene Produkt[1] gleich richtig als ein — dem Pyrrol im Bau verwandtes — Pyr-az-ol-Derivat erkannte, wurde das Condensationsprodukt von Acetessigester und Phenylhydrazin[2] von ihm als — eine strukturell vom Pyrazol völlig verschiedene Substanz — Oxymethylchinizin angesprochen. Im letzten Falle wurde er durch den Umstand irregeführt, dass sich das Produkt am N-Atom methylieren liess und sich dadurch, wie Knorr schloss, als sekundäre Base dokumentierte, was sehr gut der „Chinizinformel“



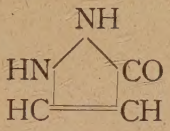
entsprach.

Jedoch führten weitere Untersuchungen, durch die u. a. wichtige Beziehungen zwischen den Pyrazolen und sog. Oxymethylchinizinen aufgedeckt wurden, zu der Ansicht, dass die für „Chinizine“ gehaltenen Körper nichts anderes seien, als Phenylmethylderivate von O-haltigen Dihydropyrazolen — Pyrazolonen —, entsprechend der Formel:[3]

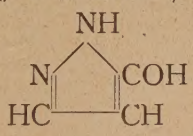


[1]) Ber. 18, 312.
[2]) Ber. 17, 548.
[3]) Ann. 238, 198.

Die Methylierung des Phenylmethylpyrazolons müsste danach unter Umlagerung des Moleküls vor sich gehen, während die Bildung des Antipyrins aus Methylphenylhydrazin und Acetessigester sich zwanglos erklärte aus der Tautomerie des Acetessigesters, der hierbei in der Enolform reagieren könnte. Knorr[1] bezeichnet die dieser Formel des Antipyrins zu Grunde liegende Muttersubstanz als labiles Pyrazolon gegenüber dem stabilen oder gewöhnlichen; ersteres auch als „Imin-", letzteres als „Methylenform" des Pyrazolons.



In neuerer Zeit wurde nun die Beobachtung gemacht,[2] dass bei der Einwirkung von Acetessigester auf Phenylhydrazin in saurer Lösung ein Phenoläther entsteht, der einen Abkömmling einer dritten Form des Pyrazolons, der „Phenolform", darstellt:



War man somit einerseits durch die Synthese zu Abkömmlingen dreier Formen des Pyrazolons gelangt, so trat andrerseits die Thatsache überraschend entgegen, dass das gewöhnliche Pyrazolon, obwohl es meistens in der Methylenform reagiert, auch in gewissen Fällen imstande ist, Derivate sowohl der Imin- wie der Phenolform zu liefern. So zeigte Knorr[3], dass bei Einwirkung von Halogenalkylen auf das gewöhnliche Pyrazolon in alkalisch-methylalkoholischer Lösung Abkömmlinge aller drei Formen neben einander auftreten,

---

[1]) Ann. 238, 207.
[2]) Freer, Journ. f. pr. Chem. 45, 414. Knorr, Ber. 28, 710.
[3]) Ber. 28, 707.

und er erklärte diese Erscheinung mit Laar's Tautomeriehypothese, die zu dem Zweck von ihm noch erweitert und vertieft wurde durch Einführung des Begriffes „fliessender Doppelbindungen".[1] Danach hat man sich die drei desmotropen Formen als Phasen einer intramolekularen Atombewegung des Pyrazolons vorzustellen, und zwar würde die Methylenform die Zwischenphase, die Imin- und Phenolform je eine Grenzphase darstellen; und da die Geschwindigkeit der Atombewegung im Vergleich zu den Reaktionsgeschwindigkeiten sehr gross anzunehmen ist, müsste das Pyrazolon sich bei seinen Reaktionen so verhalten, als ob alle drei Formen neben einander vorhanden wären. Doch ist der Fall, wo alle drei reagieren und Produkte in fassbarer Menge bilden, selten, in den weitaus meisten Fällen tritt eine der Formen ausschliesslich oder vorzugsweise mit dem einwirkenden Körper in Reaktion unter Bildung eines mehr oder weniger einheitlichen Produktes.

Für die Entscheidung der Frage, wann das Pyrazolon nach der einen oder anderen Form reagiere, scheint nach den bis jetzt gemachten Beobachtungen in erster Linie die Natur des einwirkenden Körpers von Bedeutung zu sein. So bilden sich bei Einwirkung von Chlorkohlensäureester, Benzoyl-, Benzolsulfo-, Benzyl- und Acetylchlorid[2] auch unter variierten Versuchsbedingungen einheitliche Derivate der Iminform, desgleichen entsteht aus Pyrazolonsilber und Halogenalkyl in der Kälte ausschliesslich Antipyrin[3] und aus Pyrazolon und Phosphorpentachlorid Dichlorpyrazolon, ein Derivat der Methylenform.[4] Dass jedoch in manchen Fällen auch den Versuchsbedingungen ein Einfluss auf

[1]) Ann. 279, 188.
[2]) Himmelbauer, Inaug.-Diss. Rostock, 1896.
[3]) Nef. Ann. 266, 125.
[4]) Ann. 238, 178.

den Verlauf der Reaktion zugeschrieben werden muss, zeigt das Verhalten des Pyrazolons Halogenalkylen gegenüber, indem bei höherer Temperatur Antipyrin, bei niederer (und in alkohol-alkalischer Lösung) Abkömmlinge aller drei Formen entstehen.

Während nun Beispiele für die Bildung von Methylen- und Iminderivaten des Pyrazolons aus diesem genug bekannt geworden sind, sind die Fälle, wo das Pyrazolon als Oxypyrazol reagiert, selten. Hierhin gehört aber eine Beobachtung jüngsten Datums von A. Michaelis[1], die in besonders augenfälliger Weise die Bedeutung der spezifischen Wirkung des reagierenden Körpers für das Verhalten des Pyrazolons zeigt. Die in der organischen Chemie vielfach zu beobachtende Tendenz in der Wirkung des Phosphoroxychlorides, OH-Gruppen durch Cl zu ersetzen, bestimmt bei der Einwirkung dieses Körpers auf Pyrazolon das Verhalten des letzteren: die Reaktion erfolgt nach der Phenolformel, und das Produkt stellt ein gechlortes Pyrazol dar. Ganz analog verhält sich das Phosphoroxybromid, wie in dieser Abhandlung gezeigt wird.

Diese in 5-Stellung halogenierten Pyrazole verdienen besonderes Interesse, nicht allein, weil ihre Bildung aus Pyrazolon unsere Erkenntnis über die Eigentümlichkeiten des letzteren erweitert, sondern auch deshalb, weil es möglich ist, auf Grund von Zersetzungsreaktionen ihrer Derivate die früher von Knorr aufgestellte — später wieder verworfene — sog. Phenolbetainformel[2] für Antipyrin erfolgreich zu diskutieren, wie es von A. Michaelis geschehen ist. Letzterer zeigt, dass das Chlormethylat des 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols in einer eigentümlichen Beziehung zu dem salzsauren Antipyrin steht, die ihren

[1]) Ber. 32, 2398.
[2]) Ann. 293, 27.

Ausdruck sowohl in chemischen Reaktionen wie auch im physiologischen Verhalten findet, indem es sich ganz so verhält, wie salzsaures Antipyrin, in dem Hydroxyl durch Chlor ersetzt ist. Schon durch Alkali lässt sich eine Umwandlung des Methylates in Antipyrin bewirken, und das mit Silberoxyd leicht darstellbare Ammoniumhydroxyd liefert beim Eindampfen seiner Lösung teilweise direkt Antipyrin.

Es war nun interessant zu untersuchen, ob die Anwendbarkeit dieser Reaktion mit dem Chlorpyrazol-Chlormethylat nur beschränkt ist auf die Methylate des Chlorpyrazols, oder ob sie auch ausgedehnt werden kann auf die entsprechenden Derivate des Brompyrazols, ob also der Reaktion eine allgemeinere Bedeutung zukommt. Ferner mussten Aufschlüsse über den Einfluss von Substituenten auf den Verlauf der Reaktion zur Charakterisierung dieser sehr willkommen sein. Die Lösung dieser Aufgaben war der Zweck eines Teiles der vorliegenden Arbeit.

Es hat sich ergeben dass die „Antipyrinreaktion" sehr leicht durch Substituenten modificiert wird. Schon die Überführung des Brompyrazol-Brommethylates in Antipyrin mit wässrigem Alkali macht Schwierigkeiten, da leicht weitgehende Zersetzungen eintreten. Jedoch führt in diesem Falle eine andere Methode, wobei alkoholisches Kali zur Anwendung kommt, zum Ziel.

Noch anders gestalten sich die Verhältnisse, wenn im Phenylrest Nitro- oder Amidogruppen vorhanden sind. Durch die Anwesenheit dieser Gruppen scheint das Molekül bedeutend an Festigkeit den Alkalien gegenüber zu verlieren, denn es war trotz wiederholt ausgeführter Versuche und mannigfacher Variation der Versuchsbedingungen nicht möglich, ein entsprechendes Antipyrinderivat zu erhalten; es trat vielmehr vollständige Zersetzung ein, ohne dass jedoch die Art dieser Veränderung näher zu bestimmen gewesen

wäre, da es nicht gelang, ein Produkt der Zersetzung zu fassen.

Jedoch war es nicht einwandsfrei, die Schuld für die Zersetzlichkeit der Nitroverbindung allein auf Rechnung der Nitrogruppe setzen zu wollen, da das Methylat des Nitropyrazols kein Derivat des Chlor- sondern Jodpyrazols darstellt, indem bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Nitrochlorpyrazol das Cl durch J ersetzt wird. Es konnte also auch das Jod in 5-Stellung auf die „Antipyrinreaktion" ungünstig wirken, und es war notwendig, den Einfluss des Jodatoms auf die Reaktion an einem Jodpyrazol zu studieren, das im Phenylrest keinen Substituenten trägt. Ein solches lässt sich leicht aus dem Phenylmethyl-4-brom-5-chlorpyrazol durch Erhitzen mit CH_3J gewinnen, es entsteht dabei das Jodmethylat des 4-Brom-5-jodpyrazols. Es hat sich nun herausgestellt, dass auch bei dieser Verbindung die „Antipyrinreaktion" versagt; freilich geht aus der Reaktion noch ein krystallisierter, nicht einheitlicher Körper hervor, in dem man wohl das erwartete 4-Bromantipyrin in sehr verunreinigtem Zustande ververmuten kann, jedoch ist eine Reingewinnung desselben daraus nicht möglich.

Vergleicht man auf Grund dieser Untersuchungen das Verhalten der drei 5-Halogenpyrazole bei der „Antipyrinreaktion", so ergiebt sich das interessante Resultat, dass mit steigendem Atomgewicht des Halogens die Schwierigkeiten wachsen, denn während beim Chlorpyrazol eine äusserst glatte Umsetzung constatiert werden konnte, war beim Brompyrazol schon eine vorsichtige Behandlung und eine bessere Methode notwendig; beim Jodpyrazol endlich trat Zersetzung ein.

Für den Zerfall des Nitropyrazol-Jodmethylates mit Alkali könnte nach dem Erwähnten die Anwesenheit des Jodatoms in 5-Stellung als zureichender Grund angeführt werden, doch ist es nicht unwahrscheinlich,

dass die Nitrogruppe im gleichen Sinne wie das Jodatom wirkt, da sich herausgestellt hat, dass das Methylat des Acetylamidochlorpyrazols sich ebenfalls mit Alkali zersetzt. Im letzten Falle ist allein die Acetylamidogruppe für das Fehlschlagen der Reaktion verantwortlich zu machen.

Auch die zweite Methode zur Überführung der Methylate 5-halogenierter Pyrazole in Antipyrin gab bei den behandelten Körpern dieselben Resultate. Durch Schütteln mit Silberoxyd liess sich z. B. das Methylat des Nitrokörpers in das Ammoniumhydroxyd überführen: die Lösung reagierte stark alkalisch und gab mit Jodwasserstoff das ursprüngliche Jodmethylat. Beim Eindampfen erfolgte eine tiefer greifende Zersetzung, sodass aus der rückständigen harzartigen Masse nichts Einheitliches erhalten werden konnte.

Weitere Untersuchungen dieser Arbeit hatten die Darstellung und chemische Charakterisierung der Nitroderivate von 5-Halogenpyrazolen zum Gegenstand. Die Einführung von Nitrogruppen in das Molekül des Phenylmethylchlorpyrazols gelingt leicht, die entstehenden Nitrochlorpyrazole zeichnen sich durch grosse Beständigkeit aus. Das Molekül des Pyrazols vermag ein oder zwei Nitrogruppen aufzunehmen und zwar tritt die erste Gruppe an Stelle des p-ständigen Wasserstoffatoms im Phenylrest, die zweite sucht zu der ersten die m-Stellung auf, steht also zum Pyrazolkern in o-Stellung.

Die Nitroverbindungen lassen sich durch Reduktion in Amidopyrazole überführen, Verbindungen, die sich an der Luft schon nach kurzer Zeit bräunen.

Aus dem Amidochlorpyrazol lässt sich — wenn auch nicht ohne Schwierigkeiten — das entsprechende Phenol mit Hülfe der Griess'schen Reaktion gewinnen. Das Phenol hat relativ stark sauren Charaktere das, schon von Sodalösung leicht aufgenommen wird. Sehr

leicht entsteht aus dem Amin das Acetylderivat, ein in Wasser sehr leicht löslicher Körper, der beim Erkalten der Lösung die ganze Flüssigkeit gelatiniert. Auch Azofarbstoffe sind darstellbar, jedoch wurde von der Isolierung eines solchen abgesehen.

Bei Anwendung der Sandmeyer'schen Reaktion auf das Amin zwecks Einführung von Brom an die Stelle der Amidogruppe entsteht wohl ein bromhaltiges Produkt, jedoch verläuft die Reaktion nicht so glatt, dass ein ganz einheitlicher Körper erhalten werden könnte.

Den Schluss dieser Abhandlung bildet die Ausarbeitung von Methoden, das Brom- wie das Chlorpyrazol durch Reduktion in das entsprechende halogenfreie Pyrazol überzuführen. Die interessante Beobachtung, dass eine Eliminierung des Halogens in 5-Stellung möglich ist, wurde zuerst am Brompyrazol gemacht, das der Reduktion auch am leichtesten zugänglich ist. Sogar in dem Falle, wo die 4- und 5-Stellung im Pyrazol durch Brom besetzt ist, gelingt die Herausnahme beider Halogenatome.

Am sichersten und gründlichsten wirkt in dieser Hinsicht Jodwasserstoff; derselbe führt auch noch dort vollständige Reduktion herbei, wo andere Methoden nicht mehr zum Ziele führen. Durch die Anwendung von Jodwasserstoff bekommt die Reduktion des 5-Halogenpyrazols eine gewisse Ähnlichkeit mit der der halogenierten Pyrazolone. So lässt sich z. B. auch das Phenylmethyl-4-dichlor-5-pyrazolon mit Jodwasserstoff zu Phenylmethylpyrazolon reduzieren[1], im Allgemeinen besteht aber zwischen diesen Halogenpyrazolonen und -pyrazolen insofern ein Unterschied, als erstere das Halogen viel weniger fest gebunden enthalten, als letztere.

---

[1]) Knorr, Ann., 238, 178.

Durch Reduktion der behandelten Halogenpyrazole gelangt man zu dem von Knorr bereits dargestellten Phenylmethylpyrazol[1], das er aus dem Phenylmethylpyrazolon durch Zinkstaubdestillation erhielt. Durch Brom lässt sich dieses Pyrazol in ein 4-Brompyrazol verwandeln, stärkere Bromierung führt zu dem 4-5-Dibrompyrazol.

Da die Überführung des Phenylmethylpyrazolons in Phenylmethylchlorpyrazol keine Schwierigkeiten macht, aus dem lezteren aber mit guter Ausbeute das Phenylmethylpyrazol erhalten werden kann, ist eine Verbindung zwischen Pyrazolon und Pyrazol geschaffen, die — falls die gedachten Reaktionen allgemein anwendbar sind — praktische Bedeutung gewinnen kann für solche Fälle, wo die Darstellung der Pyrazole durch direkte Synthese Schwierigkeiten macht oder unmöglich ist.

---

[1]) Knorr, Ann. 238 201.

Experimenteller Teil.

1-Phenyl-3-methyl-5-brompyrazol.

Die diesem Bromprodukt entsprechende Chlorverbindung, das 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol, wurde zuerst von A. Michaelis und Röhmer[1] aus Antipyrin, später von A. Michaelis und Pasternack[2] aus dem 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon dargestellt. Die Leichtigkeit und Vollständigkeit, womit Phosphoroxychlorid — namentlich im letzteren Falle — die Umsetzung bewirkt, liessen vermuten, dass auch durch Einwirkung von Phosphoroxybromid auf Phenylmethylpyrazolon in entsprechender Weise ein gebromtes Pyrazol zugänglich sei. Das trifft denn auch zu; freilich verläuft diese Umsetzung weniger glatt, und Ausbeute wie Einheitlichkeit des Produktes werden in höherem Masse durch die Höhe der angewandten Temperatur und die Zeitdauer der Reaktion beeinflusst, als dies bei der Darstellung des Chlorpyrazols der Fall ist.

---

[1]) Ber. 31, 3193.
[2]) Ber. 32, 2398.

Zur Darstellung des Brompyrazols wurde 1 Mol.-Gew. 1 Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon mit $1^1/_2$ Mol.-Gew. Phosphoroxybromid im Druckrohr 10 Stunden auf 150 ° C erhitzt. Die resultierende ölige Flüssigkeit ging bei der Destillation im Vakuum von 20 mm innerhalb eines Temperaturintervalles von ungefähr 20 °, von 150 °—170 ° C, gleichmässig über. Alle Versuche, aus diesem Produkt einen einheitlichen Körper mit constantem Siedepunkt durch fraktionierte Destillation zu gewinnen, scheiterten; es lag demnach wahrscheinlich ein Gemisch verschiedener Substanzen oder ein Zersplitterungsprodukt des Brompyrazols vor. Durch öftere Wiederholung des Versuches, wobei bald die Temperatur, bald die Zeitdauer des Erhitzens im Schiessofen variiert wurden, ergab sich, dass bei Temperaturen von 150 ° C aufwärts mehr harzartige Produkte und weniger Öl entstehen, als unter 150 ° C. Das bei verschiedenen Temperaturen gewonnene Öl zeigte umsoweniger einheitlichen Charakter, je weiter das Erhitzen im Schiessrohr über 130 ° C hinausgetrieben worden war.

An der Hand dieser Beobachtungen war der Weg zur Darstellung des fraglichen Körpers in reinster Form nicht schwer zu finden, und so gelang es denn auch, die günstigsten Bedingungen für die Gewinnung des Brompyrazols zu ermitteln.

Man erhält dasselbe am besten durch 12stündiges Erhitzen des Pyrazolons mit Phosphoroxybromid — im obigen Mengenverhältnis — im Druckrohr auf 125 ° C. Das Reaktionsgemisch stellt nach dem Erkalten des Rohres eine hellbraun gefärbte, syrupöse Flüssigkeit dar, in der hellere, krystallinische Massen — wahrscheinlich Doppelverbindungen des Pyrazols, die nicht näher untersucht wurden — ausgeschieden sind. Durch Behandeln mit Wasser wird das überschüssige Phosphoroxybromid zerstört, das Pyrazol sinkt dabei als braunes Öl zu Boden und kann durch Ausäthern gewonnen

werden. Jedoch ist es im Interesse der Gewinnung eines reinen, farblosen Produktes zweckmässiger, das Pyrazol mit Wasserdampf überzutreiben.

Das bei der Wasserdampfdestillation gewonnene milchig-trübe Destillat wird ausgeäthert und die ätherische Lösung mit Kalicarbonat getrocknet; sie hinterlässt nach dem Verdunsten des Äthers das Pyrazol in mehr oder weniger gefärbtem Zustande, das sich aber nunmehr durch Destillation im Vakuum als klare, farblose Flüssigkeit von constantem Siedepunkt gewinnen lässt.

Das Brompyrazol stellt eine farblose, ölige Flüssigkeit dar vom Siedepunkt 279° C unter gewöhnlichem Druck (287° Therm. im Dampf) und 153° C bei 15 mm Druck. Die Destillation des reinen Pyrazols erfolgt auch bei gewöhnlichem Druck ohne wesentliche Zersetzung. Der Geruch desselben erinnert sehr an den des Chlorpyrazols.

Es ist eine schwache Base, löst sich deshalb in concentrierten Säuren und wird aus der sauren Lösung auf Zusatz von Wasser ausgefällt, in Alkali ist es unlöslich. Mit Alkohol und Äther findet leicht Mischung statt.

Die Ausbeute an reinem Pyrazol ist sehr variabel; sie betrug im günstigsten Falle 68 % der berechneten Menge.

Das specifische Gewicht ist 1,4408 bei 8°.

Analyse:

0,1289 g Substanz: 0,1024 g Ag Br.
0,2534 g Substanz: 0,2001 g Ag Br
0,1028 g Substanz: 10,6 ccm N (19°, 769 mm)
0,2435 g Substanz: 25,0 ccm N (18°, 762 mm)
0,1875 g Substanz: 0,3467 g CO_2, 0,0644 g H_2O.
0,2061 g Substanz: 0,3842 g CO_2, 0,0742 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:	
$C_{10} H_9 N_2 Br$:		
Br = 33,75 %	33,80 %	33,59 %
N = 11,81 „	11,99 „	11,88 „
C = 50,63 „	50,42 „	50,83 „
H = 3,79 „	3,81 „	4,00 „

Das Phenylmethylpyrazolon wird nicht nur von Phosphoroxybromid in Brompyrazol übergeführt, sondern auch das Phosphortribromid ist imstande, die gedachte Umsetzung zu bewirken, doch mit etwas geringerer Ausbeute an Brompyrazol.

Werden 1 Mol.-Gew. Pyrazolon und $1^1/_2$ Mol.-Gew. Phosphortribromid zusammen 10 Stunden auf 140 ° bis 150 ° C im Schiessrohr erhitzt, so giebt sich die erfolgte Reaktion durch den in reichlicher Menge ausgeschiedenen roten Phosphor zu erkennen. Die Verarbeitung des Rohrinhaltes zur Gewinnung des gebildeten Brompyrazols geschieht in der oben beschriebenen Weise.

Die Ausbeute bei dieser Methode betrug 55—60% der Theorie.

Bemerkenswert ist es, das zuweilen trotz sorgfältigen Arbeitens kein constant siedendes Brompyrazol erhalten wird, und zwar tritt dieser Fall häufiger ein, wenn Phosphortribromid statt — oxybromid zur Anwendung gelangt. Es ist aus diesem Grunde immer zweckmässiger, das Phosphoroxybromid anzuwenden, wenn es sich um Gewinnung des Pyrazols in reinem Zustande handelt. Das angedeutete, zuweilen auftretende inconstant siedende Produkt ist auch fast reines Pyrazol, geht meistens zwischen 150 ° und 157 ° C über und zeigt dann einen Mindergehalt an Brom von 0,4 %.

Auch aus Antipyrin lässt sich mit Phosphoroxybromid das Brompyrazol gewinnen, freilich nur in unter-

geordneter Menge neben einem festen Körper, dem Brommethylat des Brompyrazols, wie weiter unten beschrieben ist.

Schliesslich kann das Brompyrazol auch noch aus dem Chlorpyrazol gewonnen werden. Wie sich gezeigt hat[1], entsteht beim Erhitzen von Chlorpyrazol mit Jodäthyl nicht das Jodäthylat des Chlor-, sondern das des Jodpyrazols; da nun diese Additionsverbindungen sich beim Erhitzen in Halogenalkyl und Pyrazol spalten, konnte auf diese Weise das Jodpyrazol erhalten werden. Anknüpfend an diese Thatsachen, wurde versucht, durch Verwendung von Äthylbromid zu einem Derivat des Brompyrazols, ev. darüber hinweg zum Brompyrazol selber zu gelangen.

Schliesst man das Chlorpyrazol mit überschüssigem Bromäthyl in ein Druckrohr ein und erhitzt dieses 10 Stunden auf 150 ° C, so zeigt der Rohrinhalt nach dem Erkalten eine dunkelbraune Färbung; er ist flüssig und giebt auch auf Zusatz von Äther keine Fällung, wodurch die Abwesenheit von Äthylat festgestellt ist. Beim Öffnen des Rohres ist aber auch kein Druck wahrzunehmen, obgleich nach der Umsetzungsgleichung:

$$C_{10} H_9 N_2 Cl + C_2 H_5 . Br = C_{10} H_9 N_2 Br + C_2 H_5 . Cl$$

die Bildung gasförmigen Chloräthyls erwartet werden muss. Letzteres bildet sich auch thatsächlich, wird aber von der Reaktionsflüssigkeit absorbiert und kann deshalb in dem erkalteten Rohre keine merkliche Spannung hervorrufen; es entweicht beim Erwärmen und kann identificiert werden durch Entzünden, wobei es mit grün gesäumter Flamme brennt, und durch Auffangen über Wasser, indem es — zum Unterschiede von Bromäthyl — noch bei 15—20 ° C im gasförmigen Zustande bleibt. Wird somit einerseits durch die Bildung des Chloräthyls eine erfolgte Umsetzung in an-

[1]) Ber. 32, 2408.

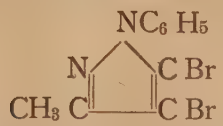
gegebener Richtung angezeigt, so ergiebt sich durch die Destillation des Rohrinhaltes andererseits, dass diese Umsetzung nicht vollständig eingetreten ist, sondern ein Gemisch von Chlor- und Brompyrazol vorliegt, das zwischen 260 und 275 ° C übergeht. Da aber die Siedepunkte von Chlor- und Brompyrazol nahe bei einander liegen, ist es schwierig, resp. unmöglich, durch Destillation eine Spaltung des Gemisches beider in die Componenten zu bewirken. Deshalb muss, da auch ein Erhitzen im Schiessrohr auf höhere Temperatur, z. B. 200 ° C, nicht zum Ziele führt, eine successive Überführung des einen Pyrazols in das andere vorgenommen werden, d. h. der aus der ersten Reaktion hervorgehende, über 265 ° C siedende Teil wird von neuem mit Bromäthyl erhitzt und von dem resultierenden Produkt die höchst siedende Hälfte abermals mit Bromäthyl behandelt und so fort, bis das Chlorpyrazol in Brompyrazol verwandelt ist, was nach dreimaliger Anwendung von Bromäthyl der Fall zu sein pflegt. Das auf diese Weise gewonnene Brompyrazol zeigt den Siedepunkt 153 ° C (15 mm).

Analyse:

0,1946 g Subst.: 0,1535 g Ag Br.

$C_{10} H_9 N_2 Br$ Berechnet:	Gefunden:
Br = 33,75 %	33,56 %.

1 Phenyl- 3 methyl-4-5-dibrompyrazol.



Bei der Darstellung des Brompyrazols aus Pyrazolon und Phosphoroxybromid wurde immer die Bildung eines Nebenproduktes in geringer Menge beobachtet,

nämlich eines festen Körpers, der sich in dem über 160 ° (15 mm) übergehenden Anteil befand und daraus sich beim Erkalten krystallinisch ausschied.

Zur Reinigung wurde diese Substanz aus Alkohol umkrystallisiert, aus welchem Lösungsmittel sie sich in hübschen weissen Blättchen oder Nadeln vom Smp. 92 ° C abschied, und dann der Analyse unterworfen.

Analyse:

0,1497 g Substanz: 0,1780 g Ag Br.

$C_{10} H_8 N_2 Br_2$ Berechnet:	Gefunden:
Br = 50,63 %	50,59 %.

Es ergab sich somit das Vorhandensein zweier Atome Brom im Molekül des Pyrazols, wodurch die Vermutung nahe gelegt wurde, dass das für Halogensubstitution leicht zugängliche H-Atom in 4-Stellung[1] es sei, welches durch Brom ersetzt sein könne. Es liesse sich dann die Bildung dieses Dibrompyrazols bei gedachter Reaktion in einfachster Weise durch die Annahme erklären, dass ein kleiner Teil des als Hauptprodukt entstandenen 5-Brompyrazols durch Brom, dessen Anwesenheit als Verunreinigung des Phosphoroxybromides trotz Schüttelns des letzteren mit Quecksilber nicht ausgeschlossen war, eine Substitution in 4-Stellung erfahre. Für diese Erklärung spricht auch die Beobachtung, dass weder bei der Darstellung des Brompyrazols mit Phosphortribromid noch mit Äthylbromid das Dibrompyrazol auftrat, wohl aber sich das letztere bei der Einwirkung von Phosphoroxybromid auf Antipyrin nebenbei bildete.

Es erübrigte noch, die Darstellung des Dibrompyrazols durch Zusammenbringen von Brompyrazol mit Brom zu versuchen. Lässt man die beiden Agentien direkt auf einander einwirken, so erfolgt eine stürmische Reaktion. Unter starker Erwärmung wird das Brom-

[1]) cfr. diese Abhandlung pag. 68.

pyrazol dickflüssig und beim Erkalten fest. Versetzt man zur Beseitigung von überschüssigem Brom mit verdünnter Natronlauge und erwärmt, so schmilzt das Produkt, bevor der Siedepunkt der Lauge erreicht ist, erstarrt aber wieder beim Abkühlen. Nachdem das Auskochen mit Lauge einige Male wiederholt worden ist, zeigt die Substanz, aus Alkohol krystallisiert, den Smp. 92° C und den richtigen Bromgehalt.

Analyse:

0,1113 g Substanz: 0,1321 g Ag Br.

$C_{10} H_8 N_2 Br_2$ Berechnet:	Gefunden:
Br = 50,63 %	50,50 %.

Weniger umständlich — weil das Kochen mit Alkali in Wegfall kommt — gestaltet sich die Darstellung des Dibrompyrazols, wenn bei der Reaktion Äther als Verdünnungsmittel benutzt wird. Werden die Componenten in ätherischer Lösung zusammengebracht, so tritt schwache Erwärmung ein, die noch etwas durch die Flamme unterstützt werden kann; das Dibrompyrazol bleibt im Äther gelöst und kann leicht durch Ausschütteln der ätherischen Lösung mit Alkali und schliesslich mit Wasser rein erhalten werden.

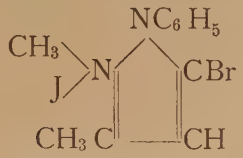
Benutzt man zur Verdünnung statt Äther wasserfreien Petroläther, so findet die Abscheidung eines schwerflüssigen, dunkelrot gefärbten Öles statt, das durch Kühlen und Reiben mit einem scharfkantigen Glasstab zum Erstarren gebracht werden kann und wahrscheinlich ein Perbromid des Dibrompyrazols darstellt. Von einer Isolierung dieses Körpers musste aber abgesehen werden, da er schon beim Abwaschen mit wasserfreiem Petroläther allmählich Brom abgab und sich entfärbte.

Das Dibrompyrazol ist noch eine Base, löst sich deshalb in concentrierten Säuren, wird aber durch Zusatz von wenig Wasser aus dieser Lösung gefällt. Es

ist unlöslich in Alkalien und Wasser, leicht löslich in Äther, Benzol, Toluol, heissem Alkohol und krystallisiert aus letzterem je nach dem Grade der Concentration der Lösung in glänzenden weissen Blättchen oder Nadeln vom Smp. 92 ° C.

Das Dibrompyrazol resultiert auch bei der Einwirkung von Brom auf 1-Phenyl-3-methylpyrazol, wie weiter unten gezeigt wird.

1 Phenyl-2-jodmethyl-3-methyl-5-brompyrazol.



Diese Verbindung wird am besten erhalten durch dreistündiges Erhitzen des Phenylmethylbrompyrazols mit überschüssigem Jodmethyl im Druckrohr auf 100 ° C. Der Rohrinhalt stellt nach dem Erkalten eine aus Nadeln zusammengesetzte Masse von Brompyrazol-Jodmethylat dar, das nach dem Waschen mit Äther fast rein ist.

Das Jodmethylat ist löslich in heissem Wasser oder Alkohol und krystallisiert aus ersterem in langen, weissen Nadeln, aus letzterem in Nadeln oder Blättchen. Es ist unlöslich in Äther und kann infolgedessen aus der alkoholischen Lösung durch Zusatz von Äther ausgefällt werden.

Beim Erhitzen auf höhere Temperatur tritt allmählich Abspaltung von Jodmethyl ein, die plötzlich und stürmisch unter Schmelzen und Verfärbung bei 233 ° C vollständig erfolgt. Da dieser Zersetzungspunkt, je nachdem man langsam oder schneller die

Temperatur steigert, sich erniedrigt oder erhöht, kann die angegebene Temperatur von 233° C als Smp. keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit machen.

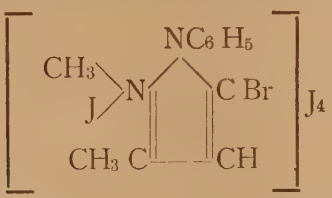
Zur Bestimmung des am N. Atom addierten Jods war es nicht nötig, eine vollständige Zerstörung der Substanz mit rauchender Salpetersäure zu bewirken, schon auf Zusatz von Silbernitrat zur wässrigen Lösung des Methylates erfolgte eine quantitative Ausfällung des angelagerten Jods als Jodsilber, während das Brom in 5-Stellung völlig unangegriffen blieb.

Analyse:

0,2863 g Substanz: 0,1791 g Ag J (angelag. J)

$C_{11} H_{12} N_2 Br J$ Berechnet:	Gefunden:
J = 33,50 %	33,80 %.

Perjodid
des 1-Phenyl-2-jodmethyl-3-methyl-5-brompyrazols.



Beim Versetzen einer concentrierten wässrigen Lösung des Jodmethylates mit einer Lösung von Jod in Jodkali fällt ein Perjodid in Form eines dunklen Öles aus, das durch Kühlung zu einer festen Masse erstarrte. Diese schmilzt wieder beim Erwärmen mit Alkohol und löst sich ziemlich schwer in letzterem; aus der dunklen alkoholischen Lösung scheiden sich

Krystalle in Form dünner, glänzend schwarzer Schuppen ab, die jedoch — wie die Untersuchung ergab — kein chemisches Individuum, sondern ein teilweise zersetztes Perjodid darstellen. Durch einmaliges Umkrystallisieren des Rohproduktes ergab sich ein Mindergehalt an Jod von 2—3 % (Berechnung auf 5 angelagerte Jodatome bezogen); durch jede fernere Krystallisation nahm der Jodgehalt successive ab, auch die Farbe der Krystalle ging von Schwarz allmählich in Braun über.

Versuche, durch Verwendung anderer Lösungsmittel bei der Einwirkung von Jod auf das Methylat das Perjodid direkt krystallisiert zu erhalten, waren erfolglos; selbst concentrierte Lösungen der beiden Componenten, bei Eiskühlung zusammengebracht, liessen den neuen Körper als Öl ausfallen.

Eine annäherde Reinheit des Körpers wurde schliesslich erzielt durch Auswaschen des pulverisierten Rohproduktes mit Alkohol; wenn auch der analytisch gefundene Jodgehalt des so präparierten Perjodides nicht unerheblich von dem berechneten abwich, so konnte doch immerhin die Anwesenheit von fünf angelagerten Jodatomen mit genügender Sicherheit nachgewiesen werden.

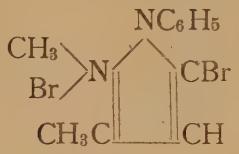
Die Analyse wurde genau so ausgeführt wie bei dem entsprechenden Derivat des Chlorpyrazols. Die Substanz schmilzt bei 57° C.

Analyse:

0,1563 g Substanz 0,2094 g Ag J.

$C_{11}H_{12}N_2BrJ.J_4$ Berechnet:	Gefunden:
J = 71,58 %	72,39 %.

1 Phenyl-2-brommethyl-3-methyl-5-brompyrazol.



Das dem Jodmethylat des Brompyrazols entsprechende Brommethylat ist auf drei verschiedenen Wegen zugänglich, indem man entweder vom Brompyrazol, Antipyrin oder Brompyrazol-Jodmethylat ausgehen kann. Die beste und einfachste Methode ist die der Darstellung aus den Componenten, nämlich aus Brompyrazol und Methylbromid.

Zu diesem Zweck wird das Brompyrazol mit einem grossen Überschuss von Brommethyl im Druckrohr drei Stunden auf 100—110° C erhitzt. Das gebildete Brommethylat scheidet sich im Schiessrohr in Nadeln aus und ist schon von grosser Reinheit; durch Lösen in wenig Alkohol und Ausfällen mit Äther gewinnt man es analysenrein.

In Alkohol oder Wasser löst sich das Brommethylat so leicht, dass ein Umkrystallisieren daraus wenig zweckmässig ist. Aus alkoholischer Lösung fällt es mit Äther krystallinisch aus; bei richtiger Mischung von Alkohol und Äther scheidet es sich bei längerem Stehen der Lösung in wohlausgebildeten, weissen Nadeln ab. In Äther, Benzol, Toluol ist es unlöslich, in Chloroform schwer löslich.

Das Brommethylat verhält sich beim Erhitzen wie das Jodmethylat: es spaltet sich in Brompyrazol und Brommethyl, jedoch beginnt hier die langsame Zersetzung schon bei niederer Temperatur, nämlich bei 110° C. Der Zersetzungspunkt liegt unscharf bei 218° C.

Analyse:

0,2500 g Subtanz: 0,1425 g Ag Br.

$C_{11}H_{12}N_2Br_2$ Berechnet:	Gefunden:
Br = 24,09 %	24,25 %.

Aus dem Brompyrazol-Jodmethylat erhält man das Brommethylat durch längeres Kochen einer wässrigen Lösung des ersteren mit Bromsilber.

Es wurde das Vierfache der theoretisch notwendigen Menge von Bromsilber (frisch dargestellt und gut ausgewaschen) angewandt und das Kochen am Rückflusskühler 6 Stunden fortgesetzt. Nach Beendigung der Operation wurde filtriert und das Filtrat soweit eingeengt, bis sich das Methylat beim Erkalten abschied.

Das Brommethylat entsteht auch neben Brom- und Dibrompyrazol aus Antipyrin durch Einwirkung von Phosphoroxybromid; es entspricht diese Reaktion qualitativ vollkommen der des Phosphoroxychlorides auf Antipyrin — abgesehen von der Bildung des Dibrompyrazols —, quantitativ aber ist insofern ein Unterschied vorhanden, als hier das Brompyrazol als Hauptprodukt auftritt, während dort das Methylat sich in grösster Menge bildet.

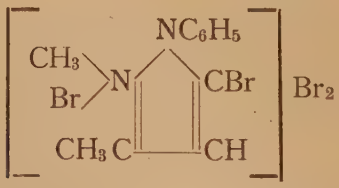
Der Versuch wurde in folgender Weise angestellt: 1 Mol.-Gew. Antipyrin wurde mit $1^1/_2$ Mol.-Gew. Phosphoroxybromid im Schiessrohr 12 Stunden auf 130—135° C erhitzt. Durch Behandeln der dunkelbraunen, schwerflüssigen Reaktionsmasse mit Wasser schied sich ein Öl ab, und trat der Geruch nach Brompyrazol auf. Die mit Soda etwas abgestumpfte, immer aber noch saure Flüssigkeit wurde der Wasserdampfdestillation unterworfen, wodurch eine Trennung der vorhandenen Substanzen bewirkt wurde, indem das Brom- und Dibrompyrazol übergingen und durch weitere

Verarbeitung in der bei Brompyrazol beschriebenen Weise leicht rein erhalten werden konnten, während das Brommethylat zurückblieb.

Um dieses zu gewinnen, wurde die saure Lösung mit Soda vollständig neutralisiert und zur Trockne verdampft. Durch Behandeln des Rückstandes mit wasserfreiem Alkohol lässt sich das Methylat von den anorganischen Substanzen trennen, doch ist zur Vervollständigung der Trennung nochmaliges Eindampfen der abfiltrierten, alkoholischen Lösung und erneutes Aufnehmen des so gewonnenen Rückstandes mit Alkohol nothwendig. Die reine alkoholische Lösung engt man am besten auf ein geringes Volumen ein und fällt mit Äther das Methylat aus.

Perbromid

des 1-Phenyl-2-brommethyl-3-methyl-5. brompyrazols.



Setzt man zur concentrierten Eisessiglösung des Brommethylates eine ebensolche Lösung von Brom, so scheiden sich orange-gelbe Krystalle in Form von Blättchen ab, die leicht Brom abgeben. Schon beim Umkrystallisieren aus Alkohol oder Eisessig wird ihnen Brom entzogen, sodass eine Reinigung auf diesem Wege nicht möglich ist. Die Analyse des Rohproduktes, wie es beim Zusammenbringen der reagierenden Substanzen ausfällt, ergab aber relativ gut stimmende Zahlen, wenn die Krystalle nur sorgfältig von der

Mutterlauge befreit und zur Entfernung etwa noch anhaftender letzten Reste derselben mit Alkohol gewaschen waren.

Beim Fällen mit Silbernitrat in alkoholischer Lösung wurden drei Bromatome aus dem Molekül herausgenommen, mithin müssen ausser dem am N. Atom neben dem Methyl haftenden Bromatom noch zwei weitere addiert sein, über deren Stellung keine Rechenschaft gegeben werden kann.

Der Smp. des Perbromides liegt bei 146° C.

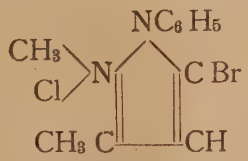
Analyse:

0,1316 g Substanz: 0,1499 g Ag Br (angelag. Br.)

$C_{11}H_{12}N_2Br_2Br_2$ Berechnet:	Gefunden:
Br = 48,78 %	48,47 %

Bei längerem Kochen des Perbromides mit Wasser tritt Entfärbung unter Bildung des Brommethylates ein: ein Beweis, dass zwei angelagerte Bromatome lockerer am Molekül gebunden sind als das dritte, bestimmt am N-Atom befindliche.

1-Phenyl-2-chlormethyl-3-methyl-5-brompyrazol.



Das Brompyrazol-Chlormethylat wird erhalten durch Kochen der wässerigen Lösung des Brom- oder Jodmethylates mit Chlorsilber. Es bleibt beim Eindampfen der wässerigen Lösung als weisse Krystallmasse zurück. Seine Löslichkeit in Wasser und Alkohol ist noch grösser, als die des Brommethylates, sodass

ein Umkrystallisieren daraus garnicht möglich ist; ein Lösungsmittel für diesen Zweck konnte überhaupt nicht gefunden werden.

Beim Lösen in wenig Alkohol und Zusatz von Äther entsteht bloss eine Trübung; eine krystallinische Abscheidung des Methylates erfolgt auch bei diesem Verfahren erst, wenn wasserfreie Materialien angewandt werden. Verfährt man aber in diesem Fall vorsichtig beim Zusatz von Äther und lässt die Lösung im geschlossenen Gefässe einige Zeit stehen, so scheidet sich das Methylat in hübschen, weissen Nadeln ab.

Das Chlormethylat enthält Wasser, das aber im Vakuumexsikkator vollständig abgegeben wird; im wasserfreien Zustande ist es stark hygroskopisch und zerfliesst bei längerem Liegen an der Luft. Im Verhalten den gebräuchlichen Lösungsmitteln gegenüber gleicht es völlig dem Brommethylat, nur ist die Löslichkeit im Verhältnis noch eine grössere als beim letzteren.

Der Zersetzungspunkt ist unscharf 214° C.

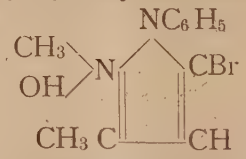
Analyse:

0,2540 g Substanz: 0,1265 g Ag Cl.

$C_{11}H_{12}N_2BrCl$ Berechnet:	Gefunden:
$Cl = 12{,}34\,\%$	$12{,}31\,\%$.

Die Darstellung des Chlormethylates aus dem Brommethylat gelingt auch über die Ammoniumhydroxydverbindung als Zwischenglied, wie später zu beschreiben ist.

1-Phenyl-2-methyl-hydroxyl-3-5-methylbrompyrazol.



Ammoniumhydroxydverbindungen lassen sich erfahrungsgemäss meistens mit Hülfe von Silberoxyd

aus den entsprechenden Halogensalzen gewinnen. Auch das Brompyrazol-Brommethylat lieferte eine solche Base, die sich beim Eindampfen der Lösung zersetzte, deren Existenz aber durch die stark alkalische Reaktion der Lösung, sowie durch die Fähigkeit, mit Salzsäure ein Salz zu bilden, dargethan werden konnte.

Die Bildung des Ammoniumhydroxydes geht leicht und glatt vor sich, wenn die wässrige Lösung des Brommethylates mit dem Fünffachen des theoretisch notwendigen Silberoxyds (frisch bereitet und bis zur Entfernung des Alkalis ausgewaschen) versetzt und eine Stunde lang kräftig damit geschüttelt wird. Nach der Entfernung des überschüssigen Silberoxyds und des gebildeten Bromsilbers durch Filtration zeigt die Lösung folgendes Verhalten:

1. wird rotes Lackmuspapier stark gebläut;
2. giebt sie mit Silbernitrat sofort einen Niederschlag von Silberoyd, der sich auf Zusatz von Salpetersäure wieder löst;
3. lässt sie sich mit Säuren neutralisieren. Geschieht dies mit Salzsäure, so entsteht zuerst ein schwacher Niederschlag von Chlorsilber, dessen Bildung auf die Anwesenheit geringer Mengen gelösten Silberoxyds zurückzuführen ist. Aus der von Chlorsilber abfiltrierten Lösung gewinnt man durch Eindampfen das salzsaure Salz der Ammoniumbase, d. h. das Chlormethylat des Brompyrazols.

Zersetzung des Ammoniumhydroxydes.

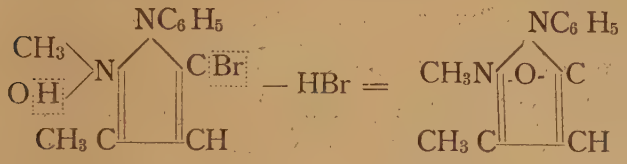
Beim Eindampfen der wässerigen Lösung des Ammoniumhydroxydes verschwand allmählich die alkalische Reaktion, was auf eine Zersetzung der Base

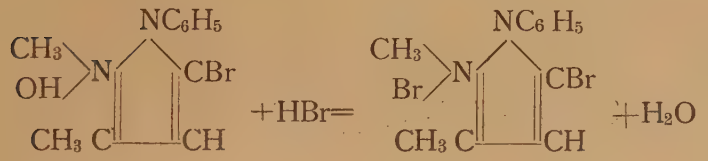
hindeutete. Da nun die entsprechende Verbindung des Chlorpyrazols beim Eindampfen glatt salzsaures Antipyrin ergeben hatte[1], konnte angenommen werden, dass in diesem Falle die Bildung von bromwasserstoffsaurem Antipyrin stattgefunden hätte. Der Beweis für diesen Verlauf der Reaktion sollte auch in ganz analoger Weise wie dort erbracht werden durch Behandeln des Eindampfrückstandes mit Soda, Ausziehen mit Alkohol und Destillation des Antipyrins. Bei dieser Destillation wurde jedoch eine Beobachtung gemacht, die mit obiger Annahme nicht in Einklang zu bringen war, denn der fragliche Körper zeigte weder den Siedepunkt 230 ° C (20 mm), noch erstarrte das Destillat beim Erkalten vollständig. Schon bei 150 ° C ging ein annähernd farbloses Öl über, und die Destillation war erst beendet, als das Thermometer 230 ° C zeigte. Auf Grund dieser Beobachtungen musste die Einheitlichkeit des vorliegenden Körpers stark angezweifelt werden, und zwar um so mehr, als derselbe einerseits sowohl Antipyrin-, wie Pyrazolreaktion gab, andrerseits aber deutlich den Geruch nach Brompyrazol aufwies.

Diese Resultate führten zur Erklärung des Zersetzungsprozesses der Base durch folgende Überlegung: Wenn beim Eindampfen des Ammoniumhydroxyds eine Abspaltung von Bromwasserstoff erfolgt, so ist es natürlich, dass letzterer bei Anwesenheit zweier organischer Basen von der stärkeren gebunden wird. In dem vorliegenden Falle sind aber nun thatsächlich zwei Basen von verschiedener Stärke vorhanden: das Ammoniumhydroxyd und das Antipyrin, welch letzteres aus dem Teil des ersteren entstanden sein könnte, der Bromwasserstoff abgespalten hat. Es würde also der von einem Molekül des Hydroxyds abgespaltene Bromwasserstoff sich nicht umgekehrt wieder an dasselbe anlagern unter Bildung von bromwasserstoff-

[1]) Ber. 32, 2407.

saurem Antipyrin, sondern mit einem zweiten Molekül das Brommethylat des Brompyrazols bilden, wie es durch folgende Gleichung veranschaulicht wird:





Die Endprodukte der Reaktion wären demnach Antipyrin und Brompyrazol-Brommethylat, und da letzteres sich beim Destillieren in Pyrazol um Brommethyl spaltet, müsste das Destillat ein Gemisch von Brompyrazol und Antipyrin darstellen, welche Annahme sehr gut mit der Beobachtung übereinstimmt.

Durch die weitere Untersuchung wurde die Richtigkeit dieser Hypothese bewiesen. Zunächst wurde aus obigem Destillate, das als Gemisch von Antipyrin und Brompyrazol anzusprechen wäre, durch Waschen mit Äther und Abpressen auf Thonplatten der ausgeschiedene feste Teil gewonnen. Nach der Reinigung durch Umkrystallisieren konnte derselbe durch Schmelzpunkt und Eigenschaften als Antipyrin erkannt werden. Der in den Äther gegangene Teil war zu gering, als dass eine vollständige Trennung vom mitgelösten Antipyrin erfolgen konnte. Es wurde deshalb der Versuch in folgender Weise wiederholt:

Der Eindampfrückstand des Ammoniumhydroxyds wurde mit heissem Toluol extrahiert, wobei das

Antipyrin in Lösung ging und durch Eigenschaften wie durch Analyse identificiert werden konnte.

Analyse des Antipyrins.

0,1431 g Subsanz: 18,7 ccm N (18°, 756 mm)

$C_{11} H_{12} N_2O$ Berechnet: Gefunden:

$N = 14{,}89\,\%$ $15{,}01\,\%$.

Der in Toluol nicht gelöste Teil wurde mit Alkohol aufgenommen und diese Lösung mit Tierkohle gekocht. Ätherzusatz bewirkte die krystallinische Ausscheidung eines Körpers, der sich als das Brompyrazol-Brommethylat zu erkennen gab.

Analyse des Brommethylates:

0,2035 g Substanz: 0,1144 g Ag Br (angelag. Br)

$C_{11} H_{12} N_2 Br_2$ Berechnet: Gefunden:

$Br = 24{,}09\,\%$ $23{,}92\,\%$.

Überführung des Brompyrazolbrommethylates in Antipyrin durch Alkali.

Durch Eindampfen der wässerigen Lösung des Methylates mit $10\,\%$ Natronlauge trat eine weitgehende Zersetzung ein. Es schied sich ein braunes Öl ab, und der Geruch nach Carbylamin trat auf.

Mit Rücksicht auf die so erkannte geringe Beständigkeit dieses Methylates Alkali gegenüber wurde versucht, mit dem weniger basischen Natriumcarbonat die Umwandlung in Antipyrin zu bewirken; aber das Resultat war auch in diesem Falle kein befriedigendes. Nach wiederholtem Eindampfen der Lösung mit Soda wurde ein Produkt vom Smp. 210° C isoliert, das wesentlich unverändertes Methylat darstellte, aus dem jedoch auch Spuren von Antipyrin (durch die Ant.-Reaktion nachgewiesen) gewonnen werden konnten.

Bessere Resultate wurden schon erzielt bei Anwendung einer Modifikation des ersten Verfahrens. Wenn man nämlich zur wässerigen Lösung des Methylates einige Tropfen einer sehr verdünnten Natronlauge setzt, eindampft, mit Wasser wieder aufnimmt, wieder eindampft und so fortfährt, bis die alkalische Reaktion verschwunden ist, dann von neuem einige Tropfen Alkali zufügt, wieder eindampft bis zum Verbrauch des Alkalis und in dieser Weise weiter arbeitet, so kommt man schliesslich auf einen Punkt, wo die alkalische Reaktion nicht mehr zum Verschwinden zu bringen ist. Alsdann wird die trockene Masse mit wasserfreiem Alkohol ausgezogen und der nach Verdampfen des letzteren verbleibende Rückstand mit heissem Toluol behandelt. Es hinterbleibt ein kleiner, in Toluol unlöslicher Teil von unverändertem Methylat, während Antipyrin in Lösung geht.

Mithin führt auch diese Methode, die ausserdem sehr umständlich ist, nicht zur glatten Umwandlung in Antipyrin; das Ziel konnte erst erreicht werden durch Anwendung von alkoholischem Kali.

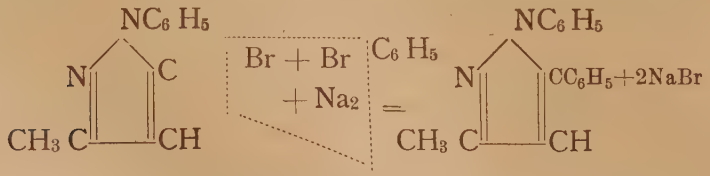
Die gedachte Umsetzung des Methylates tritt ausserordentlich leicht und quantitativ ein, wenn zur alkoholischen Lösung des Methylates alkoholisches Kali gesetzt wird. Es entsteht sofort ein dicker Niederschlag, von Bromkali, der am besten abfiltriert wird. In das Filtrat leitet man bis zur Sättigung Kohlensäure ein zur Unschädlichmachung des freien Alkalis und verdampft dann zur Trockne. Mit Toluol ist das Antipyrin leicht zu gewinnen.

Die letzte Methode ist sehr einfach und giebt ein gutes Resultat; die harzigen Nebenprodukte, welche immer bei dieser Reaktion auftreten, bilden sich hier nur in geringer Menge. Auch das Jodmethylat des Brom- wie Chlorpyrazols lässt sich auf diese Weise leicht in Antipyrin überführen.

Vergleicht man die Umwandlung des Methylates in Antipyrin durch Alkali mit der Zersetzung der Ammoniumverbindung, so ergiebt sich nach der dort gegebenen Erklärung eine prinzipielle Übereinstimmung beider Reaktionen, wenn man als erste Phase der Alkaliwirkung die Bildung des Ammoniumhydroxyds annimmt. Es wird dann dort wie hier die Abspaltung von Bromwasserstoff durch eine Base bewirkt, in einem Falle ist dies die eine Hälfte der unzersetzten Ammoniumverbindung, im andern Falle das Kali.

Einwirkung von Brombenzol auf 1-Phenyl-3-methyl-5-brompyrazol.

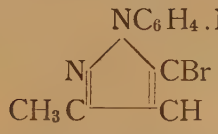
Um das Bromatom in 5-Stellung des Pyrazols durch den Phenylrest zu ersetzen, wurde versucht, mit Hülfe einer der Wurtz-Fittig'schen analogen Synthese — durch Einwirkung von Natrium auf molekulare Mengen von Brombenzol und Brompyrazol in ätherischer Lösung — eine Vereinigung der Kerne herbeizuführen:



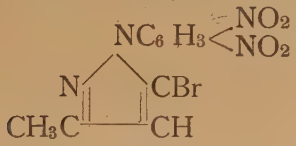
Jedoch erwies sich das Bromatom des Pyrazols als zu fest gebunden: die Reaktion trat nicht ein. Selbst nach mehrtägigem Stehen der ätherischen Lösung des Gemisches mit Natrium und längerem Erhitzen auf dem Wasserbade war keine Veränderung zu bemerken, und aus dem Äther wurde das unveränderte Pyrazol zurückgewonnen.

Einführung von Nitrogruppen in das Phenylmethylbrom (oder chlor-) pyrazol.

1-Nitrophenyl-3-methyl-5-brompyrazol.



1-Dinitrophenyl-3-methyl-5-brompyrazol.



Rauchende Salpetersäure wirkt auf das Brompyrazol unter heftiger Erwärmung ein und bildet Nitroverbindungen. Es entsteht ein Gemisch von Mono- und Dinitropyrazol, und zwar bildet sich im allgemeinen um so mehr von dem letzteren, je länger die Einwirkung der Salpetersäure dauert, und je höher die Temperatur bei der Reaktion steigt. Will man deshalb die überwiegende Bildung des Dinitrokörpers verhindern, so muss beim Eintragen des Pyrazols äusserst sorgfältig verfahren werden — bei Verarbeitung grösserer Mengen ist Kühlung notwendig; nach kurzer Zeit muss die Reaktion unterbrochen werden, selbst auf die Gefahr hin, dass noch ein Teil des Pyrazols unverändert ist — ohne dass jedoch durch diese Vorsichtsmassregeln das Auftreten der Di-Verbindung auszuschliessen wäre.

Andererseits gelingt es auch nicht, die reine Dinitroverbindung direkt darzustellen; ein Teil des Pyrazols wird nur bis zur Monoverbindung nitriert und nimmt auch bei stärkerem Erwärmen keine Nitrogruppe mehr auf, wohl aber tritt dann eine weitergehende

Zersetzung ein, indem sich ein gelbbraunes Produkt von gummiartiger Consistenz bildet.

Zur Darstellung der Nitroverbindungen wurden 5 g Brompyrazol langsam und vorsichtig, event. unter Kühlung in 25 g rauchender Salpetersäure eingetragen, das bis 70—80° warm gewordene Gemisch 4—7 Minuten sich selber überlassen und dann in Wasser gegossen, worauf die Ausscheidung einer sehr voluminösen, gelben Masse erfolgte. Diese wurde abfilfriert, ausgewaschen, getrocknet und mit viel concentrierter Salzsäure in der Kälte längere Zeit behandelt. Die Salzsäure löst die Monoverbindung. Die Lösung wurde von der ungelösten Dinitroverbindung mit Hülfe eines Asbestfilters abfiltriert, sie liess auf Zusatz von Wasser das Nitrobrompyrazol in fast reinem Zustande ausfallen. Durch Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol wurde der Körper rein erhalten.

Das Nitrobrompyrazol stellt, aus Alkohol krystallisiert, lange, ausserordentlich dünne, weisse Nadeln vom Smp. 104,5° C dar, die, abgesaugt, einen dichten Filz bilden. Es zeigt noch schwach basischen Charakter, wie die Löslichkeit in conc. Salzsäure beweist. In heissem Wasser ist es in sehr geringem Masse löslich und krystallisiert daraus in kurzen Nadeln. Äther, Benzol lösen es gleichfalls und lassen es in Nadeln krystallisieren.

Analyse:

0,2578 g Substanz: 32,9 ccm N (13°, 754 mm).

$C_{10}H_8N_3O_2Br$ Berechnet:	Gefunden:
N = 14,89%	14,95%

Der in concentrierter Salzsäure nicht gelöste Teil enthält leicht noch etwas Mononitropyrazol und muss zur Entfernung des letzteren wiederholt aus Alkohol umkrystallisiert werden.

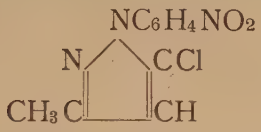
Das Dinitrobrompyrazol schmilzt bei 185,5° C und krystallisiert aus Alkohol oder Toluol in weisslich gelben Nadeln.

Analyse:

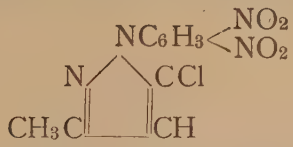
0,1260 g Substanz: 17,9 ccm N (14,5°, 776 mm).

$C_{10}H_7N_4O_4Br$ Berechnet:	Gefunden:
$N = 17,12\%$	16,99%

1-Nitrophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol.



1-Dinitrophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol.



Die Darstellung der Nitroverbindungen des Chlorpyrazols ist ganz analog der der entsprechenden Derivate des Brompyrazols. Das Chlorpyrazol erweist sich der rauchenden Salpetersäure gegenüber beständiger als das Brompyrazol, sodass die Gefahr der völligen Zersetzung nicht so gross ist; jedoch entstehen auch hier Mono- und Dinitropyrazol neben einander.

Das Mononitrochlorpyrazol wird ebenfalls durch Lösen in conc. Salzsäure von der Dinitroverbindung getrennt. Es krystallisiert aus Alkohol oder Äther in feinen, weissen, verfilzenden Nadeln und verhält sich im übrigen genau wie das Nitrobrompyrazol.

Der Schmelzpunkt liegt bei 101° C.

Analyse:

0,2051 g Substanz: 30,3 ccm N ($8^1/_2{}^0$, 763 mm).
0,1670 g Substanz: 0,0993 g AgCl.

$C_{10}H_8N_8O_2Cl$ Berechnet:	Gefunden:
N = 17,68 %	17,87 %
Cl = 14,94 „	14,69 „

Das in Salzsäure nicht lösliche Dinitrochlorpyrazol ist auch in Alkohol so schwer löslich, dass ein Umkrystallisieren daraus wenig vorteilhaft erschien. Ein hierzu geeignetes Lösungsmittel wurde in Toluol gefunden, das auch bei der Reinigung des Dinitrobrompyrazols zweckmässig benutzt werden konnte. Man verfährt dabei am besten in der Art, dass man die rohen Dinitrokörper, die meistens noch etwas Monoverbindung enthalten, vor dem Lösen in Toluol mit warmem Alkohol auszieht, wodurch eine vollständige Entfernung der letzteren erreicht wird. Die Dinitroverbindungen sind dann in der Regel schon nach einmaligem Umkrystallisieren aus Toluol analysenrein. Das Dinitrochlorpyrazol bildet kurze, glänzende, schwach gelbliche Nadeln vom Smp. 181° C.

Analyse:

0,1500 g Substanz: 24,2 ccm N (3°, 761 mm).

$C_{10}H_7N_4O_4Cl$ Berechnet:	Gefunden:
N = 19,82 %	19,99 %

Es ist unverkennbar, dass die Nitrierungsmethode mit rauchender Salpetersäure — ganz abgesehen von der Unmöglichkeit, ein einheitliches Produkt bei ihrer Anwendung zu erhalten — einen grossen Übelstand hat, der in der Schwierigkeit besteht, die Reaktion so zu leiten, dass sie mit möglichster Vollständigkeit entweder im Sinne der Bildung des Mono- oder Dinitropyrazols erfolgt. Dieser Übelstand tritt um so mehr hervor und erweckt das lebhafte Bedürfnis nach einer

besseren Methode, wenn es sich darum handelt, das Mononitropyrazol in grösserer Menge darzustellen, da dieses eben am schwierigsten in guter Ausbeute zu erhalten ist. Es wurden deshalb die verschiedensten Nitrierungsmethoden in Anwendung gebracht, wovon jedoch nur eine den gestellten Anforderungen entsprach und eine direkte Reindarstellung des Monochlorpyrazols — ohne Beimengung von Diverbindung — gestattete. Die Ausführung ist sehr einfach.

Man muss genau die theoretisch nach der Gleichung $C_{10}H_9N_2Cl + HO.NO_2 = C_{10}H_8N_2Cl.NO_2 + H_2O$ notwendige Menge HNO_3 in Form der gewöhnlichen conc. Salpetersäure, deren Gehalt an reiner HNO_3 bestimmt worden ist, anwenden. Dieses Quantum Salpetersäure versetzt man mit der doppelten Gewichtsmenge concentrierter Schwefelsäure und trägt die Mischung langsam in eine Lösung des Pyrazols in der 10fachen Menge conc. Schwefelsäure ein. Die Reaktion macht sich bemerkbar durch Wärmeentwicklung und wird unterstützt und vervollständigt durch $^1/_2$- bis $^3/_4$stündiges Erhitzen auf dem Wasserbade. Nach dieser Zeit wird in Wasser gegossen und das Produkt weiter verarbeitet, wie oben beschrieben. Es ist vollkommen in conc. Salzsäure löslich.

Die Dinitroverbindung lässt sich in entsprechender Weise nicht rein darstellen, selbst mit einem Überschuss von gewöhnlicher Salpetersäure nicht. Zur Reindarstellung dieser ist es nötig, die Lösung des Pyrazols in der 15fachen Menge conc. Schwefelsäure ungefähr mit der doppelten Gewichtsmenge (auf Pyrazol bezogen) rauchender Salpetersäure zu versetzen und $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunde auf dem Wasserbade zu erwärmen. Das auf diese Weise gewonnene Produkt enthält nichts in Salzsäure Lösliches.

Constitutionsbestimmung des Mono- und Dinitrochlorpyrazols.

Während beim Nitrieren von Antipyrin[1] stets das H-Atom in 4-Stellung des Pyrazolon- (oder Pyrazol-) Kernes substituiert wird, tritt die Nitrogruppe bei verschiedenen Pyrazolen[2] in den Phenyl- und in den Pyrazolkern. Eine bestimmte Gesetzmässigkeit lässt sich in dieser Beziehung aus den bekannten Thatsachen nicht ableiten. Somit hat man auch bei dem vorliegenden Nitrochlorpyrazol keinen Anhalt für die Stellung der Nitrogruppe, wenn man einen solchen nicht erblicken will in dem Umstande, dass sich das Nitropyrazol sehr leicht bromieren lässt. Denn der leichte Eintritt von Brom in das Molekül macht es wahrscheinlich, dass die 4-Stellung im Pyrazolkern unbesetzt ist, da für diesen Fall die Reaktion ihr Analogon hat in der Wirkung des Broms auf Phenylmethyl-5-chlorpyrazol.

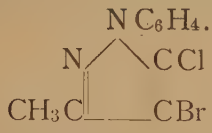
Der Beweis, dass die Nitrogruppe im Phenylrest sitzt, wurde durch die Identität der beiden auf verschiedenen Wegen gewonnenen Bromsubstitutionsprodukte des Nitrochlorpyrazols erbracht: das eine durch Bromierung des Nitrochlorpyrazols, das andere durch Nitrieren des Phenyl-4-5-bromchlorpyrazols dargestellt. In dem letzteren ist die 4-Stellung im Pyrazolkern durch Brom besetzt; der gleiche Platz musste in dem Nitrochlorpyrazol noch frei sein, da durch Einwirkung von Brom erst das Bromatom dorthin trat, um das Nitrochlorbrompyrazol zu bilden. Es kann also, da im Pyrazolkern sonst keine Stelle frei ist, die Nitrogruppe sich nur im Phenylrest befinden.

---

[1]) Knorr, Ber. 17, 2039; Ann. 238, 214.

[2]) Ann. 279, 221; Ber. 22, 174.

1-Nitrophenyl-3-methyl-4-brom-5-chlorpyrazol.



Bei der Darstellung dieses Körpers aus Nitrochlorpyrazol kann man in Petroläther- oder Äther-Lösung bromieren. Am vorteilhaftesten ist die Verwendung von Äther, da dieser das neue Produkt leichter in Lösung hält, als der Petroläther. Beim Zusammentreffen von Brom und Pyrazol tritt Erwärmung der ätherischen Lösung ein, die noch etwas durch die Flamme unterstützt werden kann. Nach einiger Zeit wird die ätherische Lösung mit Natronlauge und dann mit Wasser ausgeschüttelt zur Entfernung überschüssigen Broms. Wenn man den Äther verdampft, hinterbleibt die neue Verbindung in weissen Nadeln, die, aus Alkohol umkrystallisiert, rein sind.

Das Nitrobromchlorpyrazol stellt feine, weisse Nadeln vom Smp. 152,5° C dar und ist löslich in Alkohol und Äther; es zeigt noch schwach basische Eigenschaften, in dem es sich noch etwas in warmer conc. Salzsäure löst.

Analyse:

0,2058 g Substanz: 0,2168 g AgCl + AgBr.
Gewichtsverlust im Cl-Strom: 0,0288 g.

$C_{10}H_7N_3O_2ClBr$ Berechnet	Gefunden:
Br = 25,27 %	25,15 %
Cl = 11,21 „	11,44 „

Auch aus Phenylmethyl-4-5-bromchlorpyrazol ist diese Verbindung, wie erwähnt, zu erhalten, wenn man das Bromchlorpyrazol in der oben für Darstellung des Mononitrochlorpyrazols angegebenen Weise nitriert. Das Erhitzen auf dem Wasserbade wird in diesem Falle zweckmässig auf eine Stunde ausgedehnt. Nach dem Ausfällen mit Wasser wird filtriert, ausgewaschen

und aus Alkohol umkrystallisiert. Das so gewonnene Produkt schmilzt ebenfalls bei 152,5° C und ist identisch mit dem vorigen.

Analyse:

0,1971 g Substanz: 0,2065 g AgCl + AgBr.
Gewichtsverlust im Chlorstrom: 0,0274 g.

$C_{10}H_7N_3O_2ClBr$ Berechnet:	Gefunden:
Br = 25,27 %	24,98 %
Cl = 11,21 „	11,39 „

Aus der Bildung desselben Körpers auf zwei verschiedenen Wegen geht auch gleichzeitig hervor, dass die Nitrogruppe beim Nitriren des Chlor- wie des Bromchlorpyrazols denselben Ort im Phenylrest aufsucht.

War somit der Eintritt der Nitrogruppe in den Phenylrest nachgewiesen, so ergab sich nun die Aufgabe, zu untersuchen, welche Stellung dieselbe zum Pyrazolreste einnimmt.

Es wurde zur Lösung dieser Frage zuerst der einfachere Weg eingeschlagen, indem die aus dem Nitrochlorpyrazol resultierende Amidoverbindung mit Hülfe der Sandmeyer'schen Reaktion in das Bromphenylpyrazol verwandelt werden sollte. Die p-Bromverbindung war bereits bekannt, und es war daher, wenn die Identität des neuen Körpers mit diesem festgestellt werden konnte, der Beweis ohne viel Mühe erbracht. Die Reaktionen auf diesem Wege gingen auch glatt von statten bis zur Diazoverbindung, die Überführung dieser aber in eine einheitliche Bromverbindung durch Kochen mit Kupferbromür nach der Methode Sandmeyer war trotz mehrfacher Versuche nicht möglich. Es bildete sich bei dieser Reaktion freilich immer ein mit Wasserdämpfen flüchtiger, sehr gut aussehender Körper, der aus Alkohol in dünnen, weissen Nadeln krystallisierte. Die Schmelzpunktstemperatur war aber wenig konstant, sie lag zwischen

65 und 75° C, sodass die Einheitlichkeit der Substanz angezweifelt werden musste, wenn letztere nicht merkwürdigerweise annähernd den richtigen Bromgehalt aufgewiesen hätte.

Analyse:

0,1973 g Substanz: 0,2367 g AgCl + AgBr.
Gewichtsverlust im Chlorstrom 0,0319 g.

$C_{10}H_8N_2BrCl$ Berechnet:	Gefunden:
Br = 29,46%	29,04%
Cl = 13,07 „	12,78 „

Dieser Umstand verführte zu der Annahme, dass die Bromverbindung, da sie stets bei 73—75° C vollständig geschmolzen war, die p-Verbindung aber bei 82° C schmilzt, wahrscheinlich nicht identisch mit letzterer sei, sondern die m- oder o-Form, bezw. ein Gemisch darstelle, welcher Schluss der Anlass zur vollständigen Aufarbeitung dieser Constitutionsfrage, ausgehend von den drei isomeren Nitrophenylhydrazinen bis zu den Nitrochlorpyrazolen und Derivaten, wurde.

Das Resultat dieser Arbeit ist der bestimmte Nachweis, dass die Nitrogruppe im Phenylrest die Parastellung zum Pyrazolkern einnimmt. Hiermit ist freilich die bei der Sandmeyer'schen Reaktion gemachte Beobachtung nicht recht in Einklang zu bringen; jedoch ist der Widerspruch belanglos und beweist nur, dass das auf diesem Wege gewonnene Bromphenylpyrazol nicht einheitlich war. Der Schmelzpunkt dieser Substanz ist offenbar durch Beimengungen, die nicht entfernt werden konnten, erniedrigt worden, wie das ja eine häufig zu beobachtende Erscheinung ist.

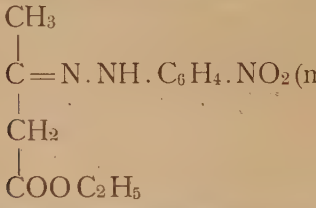
Durch gewisse Änderungen des Nitrierungsverfahrens kann man auch die Entstehung von m- neben p-Verbindung veranlassen. Wenn man nämlich das in conc. Schwefelsäure gelöste Pyrazol mit einem geringen Überschuss (der theor. Menge) an gewöhnlicher Salpetersäure versetzt und das Gemisch einige Zeit über offener

Flamme auf 150—200 ° C erwärmt, so stellt die neben Di- gewonnene Mononitroverbindung ein Gemisch von p- und m-Verbindung dar, wie später gezeigt wird.

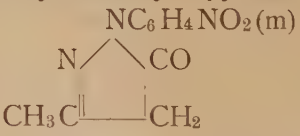
Die Versuche, welche zur Ortsbestimmung der Nitrogruppe im Phenylkern ausgeführt wurden, sind folgende:

I. Einwirkung von Acetessigester auf m-Nitrophenylhydrazin.

Acetessigester-m-Nitrophenylhydrazon.



1-m-Nitrophenyl-3-methyl-5-pyrazolon.



12 g m-Nitrophenylhydrazin, das nach dem von Bischler[1] beschriebenen Verfahren dargestellt wurde, wurden mit 15 g Acetessigster versetzt, wobei unter Erwärmung und Wasserausscheidung Lösung des Hydrazins eintrat. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde eine Stunde auf dem Wasserbade schwach erwärmt. Gegen Ende dieser Zeit begann die Ausscheidung einer krystallinischen Substanz aus der roten Lösung, worauf das Erwärmen unterbrochen und Äther zugesetzt wurde. Das Hydrazon schied sich in hübschen, körnigen, gelben Krystallen ab, die schon nach dem Waschen mit Äther nahezu rein waren. Die Verbindung zeigte, aus Alkohol krystallisiert, den Smp. 117

[1]) Bischler, Ber. 22, 2809.

bis 118° C; sie ist schon von Bischler und Brodsky[1] dargestellt worden, die aber die Condensation in alkoholischer Lösung vornahmen.

Analyse;

0,1222 g Substanz: 15,9 ccm N (10°, 762 mm.)

$C_{12}H_{15}N_3O_4$ Berechnet:	Gefunden:
N = 15,84 %	15,62 %

Setzt man das Phenylhydrazon im Ölbad einer Temperatur von 140 -150° C aus, so tritt nach einiger Zeit ein lebhaftes Aufschäumen ein, von Alkoholabspaltung herrührend. Nach Verlauf einer Stunde ist die Umwandlung in Pyrazolon vollendet. Die entstandene harte Masse lässt sich aus Eisessig umkrystallisieren.

Das Pyrazolon bildet ein gelbes Pulver vom Smp 185° C, es ist fast unlöslich in Wasser und Äther, schwer löslich in Alkohol. Seiner Pyrazolonnatur entsprechend löst es sich in Alkali und kann durch Säuren wieder aus der Lösung gefällt werden.

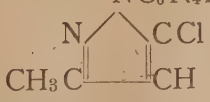
Analyse:

0,2218 g Substanz: 0,4447 g CO_2, 0,0875 g H_2O.

$C_{10}H_9N_3O_3$ Berechnet:	Gefunden:
C = 54,79 %	54,68 %
H = 4,11 „	4,37 „

Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf 1-m-Nitrophenyl-3-methyl-5-pyrazolon.

1-m-Nitrophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol.



Eine vollständige Überführung des Pyrazolons in Pyrazol war nicht möglich, es konnten nur 20—30 %

[1]) Bischler und Brodsky, Ber. 22, 2814.

des angewandten Pyrazolons an Chlorpyrazol gewonnen werden.

1 Mol.-Gew. Pyrazolon wurde mit 2 Mol.-Gew. Phosphoroxychlorid 10 Stunden auf 150° C. erhitzt. Der Rohrinhalt war nach dieser Zeit dickflüssig und zeigte eine tiefviolette Farbe. Beim Behandeln mit Wasser schied sich ein krystallinischer Körper aus, der abfiltriert, getrocknet und wiederholt mit Äther ausgekocht wurde. Aus der ätherischen Lösung wurde ein weisser Körper erhalten, der aber noch Pyrazolon enthielt und deshalb mit Alkali behandelt werden musste. Zur weiteren Reinigung wurde derselbe in conc. Salzsäure gelöst, wieder ausgefällt und schliesslich aus Alkohol umkrystallisiert.

Das m-Nitrochlorpyrazol stellt weisse, feine Nadeln vom Smp. 103° C dar und gleicht im übrigen völlig dem aus Chlorpyrazol durch Salpetersäure gewonnenen Nitrochlorpyrazol vom Smp. 101° C. Die geringe Schmelzpunktsdifferenz kann nicht als genügender Beweis für die Verschiedenheit der beiden Substanzen erachtet werden, das synthetisch gewonnene Pyrazol bedurfte deshalb noch einer näheren Charakterisierung, wozu sich besonders gut die Darstellung des Bromchlornitropyrazols eignete.

Analyse:

0,2175 g Substanz: 0,1295 g Ag Cl.

$C_{10}H_8N_3ClO_2$ Berechnet:	Gefunden:
Cl = 14,94 %	14,72 %

Zur Darstellung des Bromderivates wurde das m-Nitrochlorpyrazol in ätherischer Lösung bromiert. Die aus dem Äther hervorgehenden weissen, nadelförmigen Krystalle glichen ganz jenen, welche durch Bromierung des nitrierten Chlorpyrazols gewonnen wurden. Jedoch lag keine Identität vor, wie aus der grossen Schmelzpunktsdifferenz hervorging. Dieses neue Produkt schmolz bei 170° C, während das Brom-

derivat des fraglichen Nitrochlorpyrazols den Smp. 152,5 ° C zeigte.

Analyse:

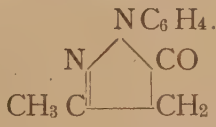
0,2163 g Substanz: 0,2296 g AgCl + AgBr.
Gewichtsverlust im Chlorstrom 0,0305 g.

$C_{10}H_7N_3O_2ClBr$	Berechnet:	Gefunden:
Br =	25,27 %	25,33 %
Cl =	11,21 „	11,52 „

Es war also durch diese Synthese mit Sicherheit der Beweis erbracht, dass das fragliche Nitrochlorpyrazol die Nitrogruppe nicht in der m-Stellung trägt.

II. Einwirkung von Acetessigester auf o-Nitrophenylhydrazin.

1-o-Nitrophenyl-3-methyl-5-pyrazolon.



Das o-Nitrophenylhydrazin, ebenfalls nach der von Bischler[1] gegebenen Methode dargestellt, erwärmt sich auch unter Wasserabscheidung mit der entsprechenden Menge Acetessigester. Nach dem Erwärmen auf dem Wasserbade stellt das Gemisch eine braune, zähflüssige Masse dar, die auf Zusatz von Äther keine Krystalle abscheidet, sondern sich klar löst. Auch in Alkohol oder Eisessig löste sich die neue Verbindung sehr leicht, war aber durch Kühlen resp. Verdunsten des Lösungsmittels nicht fest zu bekommen, sondern fiel immer ölig wieder aus. Erst durch besondere Behandlung konnte der Körper krystallisiert erhalten werden. Löst man das Öl in

[1]) Bischler, Ber. 22, 2801.

viel Eisessig, setzt zu der Lösung soviel Wasser hinzu, bis eine Trübung entsteht und überlässt dieses Gemisch sich selber, so bilden sich nach einiger Zeit wenig feine Nadeln. Sind diese erst vorhanden, so scheidet sich auf weiteren Wasserzusatz die Verbindung nicht ölig, sondern in hübschen, orangefarbenen Nadeln ab, die das Pyrazolon darstellen.

Das Hydrazon konnte nicht gefasst werden. Der Smp. des Pyrazolons liegt bei 51° C.

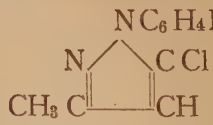
Analyse:

0,2378 g Substanz: 0,4754 g CO_2, 0,0958 g H_2O.

$C_{10}H_9N_3O_3$ Berechnet:	Gefunden:
C = 54,79%	54,52%
H = 4,11 „	4,47 „

Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf 1-o-Nitrophenyl-3-methyl-5-pyrazolon.

1-o-Nitrophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol.



Auch bei dieser Reaktion ist die Ausbeute keine bessere als bei der entsprechenden der m-Verbindung; es wurde übrigens genau so verfahren wie bei der Darstellung des m-Nitrochlorpyrazols.

Das o-Nitrochlorpyrazol stellt, aus Äther oder verdünntem Alkohol krystallisiert, feine weisse Nadeln vom Smp. 105,5° C. dar. Sein Verhalten gleicht ganz dem der m-Verbindung.

Analyse:

0,1572 g Substanz: 0,0960 g AgCl.

$C_{10}H_8N_3O_2Cl$ Berechnet:	Gefunden:
Cl = 14,94%	15,10%

Das durch Bromierung des Nitrochlorpyrazols gewonnene Bromderivat krystallisiert aus Alkohol in weissen Nadeln vom Smp. 123° C. Aus Petroläther lässt sich die Verbindung in derben Nadeln erhalten.

Wie der Schmelzpunkt dieses Körpers beweist, ist er nicht identisch mit dem aus dem fraglichen Nitrochlorpyrazol resultierenden Bromderivat, die Nitrogruppe kann also in jenem auch nicht die o-Stellung einnehmen.

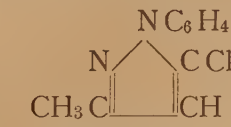
Analyse:

0,1495 g Substanz: 0,1556 g AgCl + AgBr.
Gewichtsverlust im Chlorstrom 0,0210 g.

$C_{10}H_7N_3O_2ClBr$ Berechnet:	Gefunden:
Br = 25,27%	25,24%
Cl = 11,21%	11,07 „

III. Darstellung des 1-p-Nitrophenyl-3-methyl-5-pyrazolons und Erhitzen desselben mit Phosphoroxychlorid.

1-p-Nitrophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol.



Das p-Nitrophenylpyrazolon wurde wie die isomeren Verbindungen dargestellt. Es ist schon von Altschul[1] in gleicher Weise erhalten worden. Das notwendige p. Nitrophenylhydrazin, dass nach der Methode von V. Meyer nicht zugänglich sein soll,[2] liess sich nach der von Bamberger[3] gegebenen Vorschrift sehr gut erhalten. Das Pyrazolon liess sich mit Phosphoroxy-

[1]) Ber. 25, 1853.
[2]) Ber. 27, 2554.
[3]) Ber. 29, 1834.

chlorid in das p-Nitrochlorpyrazol überführen, einen Körper, der in feinen weissen Nadeln vom Smp. 101 ° C krystallisiert.

Analyse:

0,2463 g Substanz: 0,1503 g Ag Cl.

$C_{10}H_8N_3ClO_2$ Berechnet:	Gefunden:
$Cl = 14{,}94\,\%$	$15{,}09\,\%$

War durch die volle Übereinstimmung dieses Körpers mit dem nitrierten Pyrazol im Schmelzpunkt und in andern Eigenschaften die Identität der beiden Verbindungen sehr wahrscheinlich geworden, so wurde selbige mit Bestimmtheit durch die Gleichheit der beiden Bromderivate erbracht.

Die in bekannter Weise gewonnene Bromchlornitroverbindung krystallisiert in weissen Nadeln vom Smp. 152,5 ° C und ist in allem völlig identisch mit dem Bromderivat des fraglichen Nitrochlorpyrazols.

Analyse:

0,2498 g Substanz: 0,2612 g Ag Cl + Ag Br.

Gewichtsverlust im Chlorstrom 0,0348 g.

$C_{10}H_7N_3O_2ClBr$ Berechnet:	Gefunden:
$Br = 25{,}27\,\%$	$25{,}04\,\%$
$Cl = 11{,}21$ „	$11{,}30$ „

Die Kenntnis der drei stellungsisomeren Nitrochlorpyrazole und ihrer Derivate hat nicht nur theoretischen Wert, sondern sie kann auch praktische Bedeutung gewinnen, wenn es sich um Beurteilung eines Gemisches isomerer Verbindungen handelt, wie es z. B. der Fall war bei dem Nitroprodukt, das sich bei höherer Temperatur (150—200 °C) in der oben bereits erwähnten Weise aus dem Chlorpyrazol bildete. Der Schmelzpunkt dieser Nitroverbindung differierte so gut wie garnicht von dem des gewöhnlichen Nitrochlorpyrazols (101,5 ° C), wohl aber verschob sich der Schmelzpunkt des Bromderivates um 7 ° von dem normalen, er lag bei 159—160 ° C. Für diese Erscheinung

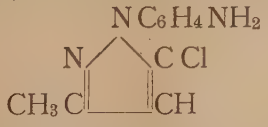
konnte nun an der Hand des zur Verfügung stehenden Materials leicht eine befriedigende Erklärung gefunden werden. Da der Schmelzpunkt des Bromderivates zwischen der für die p- und m-Verbindungen geltenden Temperaturen liegt, enthält das ursprüngliche Produkt auf jeden Fall die m-Form; höchstwahrscheinlich ist es ein Gemisch von p- und m-Nitrochlorpyrazol. Einen strengeren Nachweis zu führen, war nicht möglich, da eine Spaltung des Gemisches nicht erreicht werden konnte.

Die Stellung der zweiten Nitrogruppe

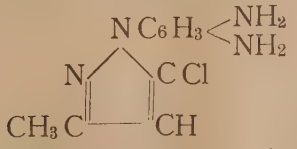
in dem Dinitrochlorpyrazol wurde durch die charakteristischen Diamin-Farbreaktionen an dem Diamin festgestlelt. Das Diamidophenylchlorpyrazol gab sowohl mit salpetriger Säure eine Bismarckbraunreaktion, als auch, mit p-Phenylendiamin zusammen oxydiert, ein intensives Toluylenblau, das beim Kochen in Toluylenrot überging. Es geht daraus hervor, dass die beiden Amido- resp. Nitrogruppen zu einander in m-Stellung, oder zum Pyrazolkern in p- und o-Stellung stehen.

Darstellung der Amidoverbindungen des Chlorpyrazols.

1-Amidophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol.



1-Diamidophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol.



Das Mononitrochlorpyrazol lässt sich durch Schwefelammonium in alkoholischer Lösung oder auch durch

Zinn und Salzsäure zu dem entsprechenden Amin reduzieren.

Bei Anwendung der ersten Methode löst man die Nitroverbindung in Alkohol, fügt conc. Ammoniaklösung hinzu, bis eben eine Trübung von ausgeschiedenem Nitrokörper entsteht, die durch Alkoholzusatz wieder beseitigt wird und leitet Schwefelwasserstoff ein. Nach halbstündigem Einleiten bringt man das Gefäss auf das Wasserbad und erhitzt am Rückflusskühler. Die Lösung färbt sich dabei immer dunkler, wird schliesslich ganz undurchsichtig und entfärbt sich dann wieder unter Ausscheidung von Schwefel. Diese Operationen — das Einleiten von Schwefelwasserstoff und Erhitzen bis zur Entfärbung — werden nun solange wiederholt (ev. unter erneutem Zusatz von Ammoniak), bis die Lösung beim Kochen dauernd braun gefärbt bleibt. Ist dieser Punkt erreicht, so wird der Alkohol abgedunstet. Die Amidoverbindung bleibt zurück, verunreinigt durch grosse Mengen ausgeschiedenen Schwefels; sie wird von diesem durch Lösen in verd. Salzsäure und Filtration getrennt. Aus der salzsauren Lösung fällt sie auf Zusatz von Alkali in voluminösen Flocken aus, die aus verd. Alkohol in weissen, glänzenden Nadeln krystallisieren.

Beim Trocknen im Exsikkator sintern die Krystalle zu einer unscheinbaren, glasartigen Masse zusammen, welche Erscheinung — wie durch Analyse festgestellt werden konnte — auf dem Verlust von einem Molekül Wasser beruht, mit dem die Verbindung krystallisiert.

Das Amin ermangelt eines einheitlichen Schmelzpunktes, da infolge der allmählich erfolgenden Wasserabgabe kein ruhiges, stetiges Schmelzen eintreten kann. Bei 62 ° C erfolgt ein langsames Zusammensintern, bei 71 ° C ein Zerfliessen und bei 76—78 ° C ein völliges Auflösen zu einer klaren, glasartigen Schmelze.

In einfacherer Weise lässt sich die Reduktion des Nitrokörpers durch Zinn und Salzsäure bewirken.

In die Lösung des Nitrochlorpyrazols in annähernd concentrierter Salzsäure wird nach und nach unter gutem Schütteln Zinn eingetragen bis zur Entfärbung der anfangs gelben Lösung. Durch Alkali wird die Säure gebunden und das ausgeschiedene Zinnoxydulhydrat gelöst, und durch Ausschütteln mit Äther das Amin isoliert.

Das Amin ist löslich in verd. Säuren, Alkohol, Äther und schwer löslich in Wasser.

Analyse:

0,1205 g Substanz: 18,4 ccm N (12°, 776 mm).

0,2259 g Substanz: Gewichtsverlust bei 80°: 0,0177 g.

$C_{10}H_{10}N_3Cl + H_2O$	Berechnet:	Gefunden:
N =	18,62 %	18,50 %
H_2O =	7,98 „	7,83 %

Um die Dinitroverbindung zu reduzieren, wurde dieselbe in ein Gemisch von Alkohol und conc. Salzsäure eingetragen. Durch schwaches Erwärmen wurde die Lösung des Pyrazols befördert. Die gelbe Lösung, in der der grössere Teil des Nitrokörpers suspendiert war, nahm beim Eintragen von Zinn nach und nach den schwerlöslichen Körper auf und entfärbte sich nach beendeter Reduktion. Der Farbenumschlag war nach einer Behandlung von ungefähr 1½ Stunden erreicht; es wurde dann mit Wasser verdünnt und Alkali im Überschuss zugegeben. Die entstandene Diamidoverbindung konnte durch Ausäthern isoliert werden, jedoch musste hierbei sehr viel Äther verwandt und kräftig geschüttelt werden, da der Körper sich nicht leicht in Äther löst.

Aus der ätherischen Lösung bekommt man das Diamin als schmutzig-weisse Substanz. Es ist seiner leichten Zersetzlichkeit wegen schwer rein und weiss zu erhalten, schon beim Kochen mit

Alkohol scheint es sich zu oxydieren, da die Lösung sich dunkel bis braun färbt. Eine Reinigung durch Umkrystallisieren aus Alkohol ist deshalb nicht gut möglich, besser gelingt diese durch Lösen in warmem Wasser, worin die Verbindung sich mässig leicht löst, nicht aber die stark gefärbten Neben- oder Zersetzungsprodukte, die in diesem Fall als harzartige Massen zurückbleiben.

Das Diamidochlorpyrazol krystallisiert aus Wasser in schönen, farblosen Nadeln, die sich beim Liegen an der Luft bräunen.

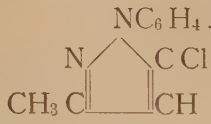
Der Schmelzpunkt liegt bei 128° C.

Analyse:

0,1478 g Substanz: 30,6 ccm (6°, 754 mm).

$C_{10}H_{11}N_4Cl$ Berechnet:	Gefunden:
$N = 25{,}16\,\%$	25,03 %

1-Acetylamidophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol.



Das Acetylderivat des Amins lässt sich erhalten durch Lösen des letzteren in Essigsäureanhydrid. Es tritt dabei Erwärmung ein, die zweckmässig noch etwas durch die Flamme unterstützt wird. In Wasser gegossen, erfolgt die Ausscheidung einer voluminösen, gallertartigen Masse, die in warmem Wasser, Alkohol, Eisessig, Äther, kurz in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich ist. Die Reinigung des Körpers bietet deshalb Schwierigkeiten; am besten gelingt sie, wenn man die ätherische Lösung langsam verdunsten lässt, wobei schliesslich die Acetylverbindung als weisse, krystallinische Masse ausfällt.

Die Verbindung, welche sehr langsam das anhaftende Wasser abgiebt, enthält lufttrocken zwei Moleküle

Wasser, die durch Trocknen im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure schon fast vollständig, beim Erhitzen auf 80—85 ° C ganz entfernt werden können. Die Substanz stellt trocken eine ähnliche glasartige Masse dar wie die wasserfreie Amidoverbindung.

Auch der Schmelzpunkt ist dem des Amins entsprechend inconstant. Das Schmelzen erfolgt zwischen 65 und 80 ° C.

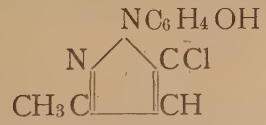
Analyse:

I. wasserfrei: 0,1881 g Substanz: 26,2 ccm N ($9^1/_2{}^0$, 753 mm).

II. lufttrocken: 0,1657 g Substanz: 20,7 ccm N (9 ° 740 mm).

$C_{12}H_{12}N_3OCl$ Berechnet I:	Gefunden:
$N = 16,83\,\%$	$16,60\,\%$
$C_{12}H_{12}N_3OCl + 2H_2O$ Berechnet II:	Gefunden:
$N = 14,71\,\%$	$14,62\,\%$

1-Oxyphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol.



Die Überführung des Amins in das Phenol ist mit Schwierigkeiten verknüpft, die auch durch genaue Befolgung der ausgearbeiteten Vorsichtsmassregeln nicht ganz gehoben werden. Es scheinen bei dieser Reaktion Zufälligkeiten von Einfluss zu sein, die sich der Bestimmung entziehen, durch deren Annahme man sich aber nur die höchst variablen Ausbeuten erklären kann. Eine Hauptbedingung für eine angemessene Ausbeute ist die vorsichtige Diazotierung, wobei namentlich ein Überschuss von Nitrit und ein rasches Eintragen desselben in die Lösung des Amins zu vermeiden ist. Beobachtet man diese Vorsicht nicht, so kann die Ausbeute an Phenol gleich Null werden.

In die saure, stets unter 0° zu haltende Lösung des Amins wird die Nitritlösung, die genau die theoretisch erforderliche Menge an HNO_2 enthält (der Gehalt des rohen $NaNO_2$ an HNO_2 ist vorher durch Titration mit $KMnO_4$ zu bestimmen), langsam unter Rühren eingetropft. Man lässt die Lösung zur vollen Auswirkung der salpetrigen Säure ½ Stunde stehen und saugt dann solange Luft durch dieselbe, bis die nicht in Reaktion getretene HNO_2 entfernt ist. Wird die Lösung dann kurze Zeit am Rückflusskühler gekocht, so scheidet sich das Phenol schon teilweise ab und wird durch Neutralisieren mit Alkali vollständig zur Abscheidung gebracht. Am besten ist es, durch einen Überschuss von Alkali das Phenol gleich wieder in Lösung zu bringen, um es so vom unveränderten Amin zu trennen. Die filtrierte alkalische Lösung wird bis eben über den Sättigungspunkt mit Säure versetzt und das ausgeschiedene Phenol abfiltriert oder besser ausgeäthert. Zur Reinigung dient verdünnter Alkohol, woraus die Verbindung in hübschen, glänzenden, gelben Blättchen oder Nadeln krystallisiert.

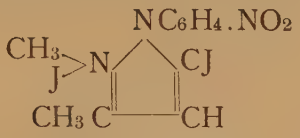
Das Phenol schmilzt bei 145,5° C und ist löslich in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, ferner in Wasser, verdünntem Alkali (auch Ammoniak) und verd. Säuren, sogar in Sodalösung, wodurch seine Säurenatur hervortritt.

Analyse:

0,1411 g Substanz: 16 ccm N (10°, 753 mm)
0,1667 g Substanz: 0,3534 g CO_2, 0,0652 H_2O.
0,2401 g Subst.: 0,1652 g AgCl.

$C_{10}H_9N_2ClO$ Berechnet:	Gefunden:
N = 13,42 %	13,45 %
C = 57,55 „	57,82 „
H = 4,31 „	4,34 „
Cl = 17,02 „	17,02 „

1-Nitrophenyl-2-jodmethyl-3-methyl-5-jodpyrazol.



Wenn das Nitrochlorpyrazol mit einem grossen Überschuss von Jodmethyl 6 Stunden auf 125° C erhitzt wird, lagert sich das Jodmethyl an, und das Chloratom im Kern wird durch Jod substituiert.

Die Überführung des Nitropyrazols in das Methylat gelingt nie quantitativ, es bleibt vielmehr ein kleiner Teil des ersteren unverändert, welche Thatsache bei der Reinigung des Methylats sehr zu beachten ist. Das Pyrazol muss durch Kochen mit Äther aus dem Rohrinhalt herausgelöst werden, das zurückbleibende Methylat ist nach dieser Operation fast rein und kann aus Alkohol oder Wasser umkrystallisiert werden.

Das Jodmethylat stellt glänzend gelbe Blättchen vom Zersetzungspunkt 229° C dar, es ist schwer löslich in Alkohol und Wasser, löslich in Chloroform, unlöslich in Äther.

Analyse:

0,2319 g Substanz: 0,2304 g Ag J = 53,68 % J. Gewichtsverlust im Chlorstrom 0,0903 g = 0,2319 g Ag J = 54,03 %.

0,2031 g Substanz: 0,1020 Ag J (angelag. J).

$C_{11}H_{11}N_3O_2J_2$ Berechnet:	Gefunden:
Gesamt J = 53,93 %	53,68 %
angelag. J = 26,96 „	27,13 „

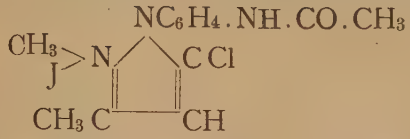
Wie schon in der Einleitung erwähnt, führten die Versuche zur Darstellung phenylsubstituierter Antipyrine zu keinem Resultat.

Beim Erwärmen des Nitrojodpyrazol-Jodmethylates mit alkoholischem Kali in alkoholischer Lösung trat allmählich Lösung desselben ein, und die Lösung färbte sich rot. Nach Einleiten von Kohlensäure und Abdampfen des Alkohols, Entfernung der anorganischen Substanz hinterblieb eine braune, zähflüssige Masse, die sich gröstenteils in Chloroform, zum kleinen Teil in Toluol löste. Aus diesen Lösungen wurde nach Abdampfen der Flüssigkeit dieselbe zähflüssige Substanz wieder erhalten. Mit Wasser gekocht, löste sich ein geringer Teil, die Lösung gab keine Antipyrinreaktion, sie hinterliess beim Verdampfen ebenfalls das braune Harz. In einigen Fällen gelang es, durch Aufnehmen der Substanz in Eisessig und vorsichtigen Zusatz von Wasser einen gelben Körper krystallinisch auszufällen. Jedoch war das Ausgefällte im Verhältnis zu dem in Lösung Gebrachten ein verschwindend kleiner Teil, bei weiterem Wasserzusatz zur Eisessiglösung kam das Übrige wieder in der alten schmierig-braunen Form heraus. Die kleine Probe scheinbar reinen Materials schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol zwischen 115 nnd 135° C unter Zersetzung, war also auch noch nicht einheitlich.

Auch alle andern Versuche, aus der zähflüssigen Masse einen einheitlichen Körper zu isolieren, waren, wie die beschriebenen, resultatlos.

Die Methode der Antipyrindarstellung aus dem Ammoniumhydroxyd lieferte ungefähr dasselbe Resultat. Bei längerem Schütteln des Methylates mit Silberoxyd ging ersteres zwar unter Bildung des Hydroxyds allmählich in Lösung (diese zeigte alkalische Reaktion und gab mit Jodwasserstoff das ursprüngliche Jodmethylat), die Zersetzung des Hydroxyds erfolgte jedoch nicht in der gewünschten Weise. Das Endprodukt war der oben beschriebenen zähflüssigen Substanz durchaus ähnlich.

1-Acetylamidophenyl-2-jodmethyl-3-methyl-5-chlorpyrazol.



Analog der Darstellung des Jodmethylates der Nitroverbindung wurde auch zur Gewinnung dieser Verbindung das Acetylpyrazol mit einem grossen Überschuss von Jodmethyl 4 Stunden auf 110° C erhitzt, der Rohrinhalt mit Äther ausgekocht und in Alkohol gelöst. Die alkoholische Lösung lässt auf Zusatz von Äther das Methylat krystallinisch ausfallen. Bei richtiger Mischung von Alkohol und Äther scheidet sich die Verbindung nach einiger Zeit in hübschen, fast farblosen Nadeln, die zu Drusen vereinigt sind, ab.

Die Verbindung ist in Alkohol und Wasser leicht löslich. Ihr Zersetzungspunkt liegt unscharf bei 170° C.

Das angelagerte Jod wurde durch Zusatz von Silbernitrat zur wässerigen Lösung der Substanz zur Ausfällung gebracht.

Analyse:

0,1725 g Substanz: 0,1042 g AgJ.

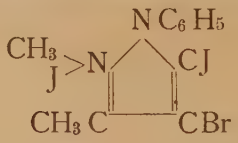
$C_{13}H_{15}N_3OClJ$ Berechnet:	Gefunden:
J (angelag. J) = 32,43%	32,63%

Durch Behandeln mit alkoholischem Kali in der Kälte oder in mässiger Wärme wird das Acetylpyrazol-Jodmethylat nur teilweise angegriffen. Aus dem schmierig-braunen Reaktionsprodukt konnte durch Lösen in Chloroform, Verdampfen des letzteren, Aufnehmen des Rückstandes in Alkohol, Kochen mit Tierkohle und Versetzen der alkoholischen Lösung mit Äther ein krystallinischer Körper erhalten werden, der nach mehrmaligem Umkrystallisieren sich durch Eigenschaften und Zersetzungstemperatur als Ausgangskörper zu erkennen gab.

Beim stärkeren Erwärmen der alkoholischen Lösung mit Alkali wird zwar das gesamte Methylat verändert, jedoch war es nicht möglich aus der resultierenden braunen, syrupösen Masse irgend etwas Einheitliches zu isolieren.

Auch die Methode mit Silberoxyd führte nicht zum Ziele, beim Eindampfen des Ammoniumhydroxydes fand ebenfalls vollständige Zersetzung statt.

1-Phenyl-2-jodmethyl-3-methyl-4-brom-5 jodpyrazol.



Dieses Methylat liess sich am besten erhalten durch fünfstündiges Erhitzen von Bromchlorpyrazol mit einem grossen Überschuss von Jodmethyl auf 125 bis 130° C. Ein Vorversuch, wobei nur $2^1/_2$ Stunden auf 110° C erhitzt worden war, hatte gezeigt, dass das Pyrazol bei dieser Temperatur nur zum geringen Teil verändert wird.

Der Rohrinhalt wurde nach dem Behandeln mit Äther aus Alkohol oder Wasser umkrystallisiert. Das Methylat ist unlöslich in Äther und Toluol und auch in heissem Wasser oder Alkohol sehr schwer löslich. Es krystallisiert aus Alkohol in feinen weissen Nadeln vom Zersetzungspunkt 224° C (unscharf).

Das Chloratom in 5-Stellung ist durch Jod substituiert, für welche Thatsache in diesem Fall die Analyse beweiskräftig ist, während bei dem entsprechenden Methylierungs-Produkt aus 4—5 Dichlorpyrazol immer noch die Frage offen bleibt, ob das Jod in 4- oder 5-Stellung substituierend eingetreten ist, wie

denn auch nach Ber. 32[1] wohl irrtümlicherweise die Substitution in 4-Stellung angenommen worden ist.

Analyse:

0,1844 g Substanz: 0,04617 g J angelag. J.
0,1252 g Substanz: 0,03159 g J „ „

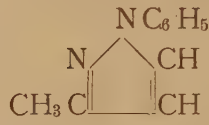
$C_{11}H_{11}N_2BrJ_2$ Berechnet:	Gefunden:	
J (angelag. J) = 25,15 %	25,03 %	25,23 %

Durch längeres Schütteln einer alkoholisch-alkalischen Suspension des Methylates ging dasselbe zum grössten Teil in Lösung. Nach Verarbeitung dieser Lösung in gewöhnlicher Weise, d. h. Einleiten von Kohlensäure, Eindampfen, Ausziehen mit Chloroform, Verdampfen, Kochen des Rückstandes in alkoholischer Lösung mit Tierkohle und vorsichtigem Zusatz von Äther konnte ein annähernd weisser Körper zur Ausfällung gebracht werden. Derselbe war von gummiartiger Consistenz und wurde durch Kühlen und Reiben mit einem Glasstabe fest. Aus Wasser krystallisierte er in schönen, gelblichen Nadeln vom Schmelzpunkt 98—135° C. Da das erwartete 4-Bromantipyrin bei 117° C schmilzt, dieser Körper nun auch wirklich Halogenreaktion gab, wurde eine weitere Reinigung versucht. Jedoch blieb der Schmelzpunkt inconstant. Schliesslich wurde noch, von der Annahme ausgehend, dass ein verunreinigtes Bromantipyrin vorliege, mit 16 % Kalilauge behandelt, denn das Bromantipyrin liefert auf diese Weise glatt Oxyantipyrin.[2] Es trat jedoch beim Erwärmen Verharzung der Substanz ein unter starker Entwicklung von Carbylamin. Die gleiche Veränderung erfolgte, wenn das Jodmethylat direkt mit 16 % Kalilauge gekocht wurde.

---

[1]) Ber. 32, 2411.
[1]) Knorr und Pschorr. Ber. 27, Ref. 906.

Reduktion 5-halogenierter Pyrazole.



Während durch eine energische Reduktion mit Natrium in alkoholischer Lösung auch die 5-halogenierten Pyrazole der von Knorr aufgestellten Regel folgen und Pyrazoline bilden, wie durch die bekannte charakteristische „Pyrazolinreaktion" nachgewiesen werden konnte, gehen sie durch Anwendung bestimmter Reduktionsmethoden in die halogenfreien Pyrazole über.

Diese Beobachtung wurde zuerst an dem Phenylmethyl-5-brompyrazol gemacht, dass sich zu Phenylmethylpyrazol reduzieren lässt.

Man löst das Brompyrazol in mässig conc. Salzsäure und trägt nach und nach unter Erwärmen auf dem Wasserbade Zinkstaub in die Lösung, wobei durch gutes Umschütteln zu verhindern ist, dass der Zinkstaub auf der Oberfläche liegen bleibt oder gar, durch den gebildeten Schaum gehoben, der Wirkung auf die Hauptmenge der Lösung entzogen wird. Wenn in dieser Weise sorgfältig verfahren wird, ist in einer Stunde das Brompyrazol durch die doppelte Gewichtsmenge Zinkstaub quantitativ reduziert. Durch Zusatz von Alkali im grossen Überschuss und Ausäthern kann der neue Körper isoliert werden. Vorteilhafter ist es aber, das Pyrazol aus der alkalischen Flüssigkeit mit Wasserdampf abzublasen, mit dem es leicht flüchtig ist. Das so erhaltene milchig-trübe Destillat wird ausgeäthert und die ätherische Lösung mit Potasche getrocknet. Aus der ätherischen Lösung gewinnt man das Pyrazol nach Verdampfen des Äthers als eine gelbliche, ölige Flüssigkeit, die nach einiger Zeit strahlig-krystallinisch erstarrt. Durch einmalige Destillation ist der Körper rein zu bekommen und er erstarrt dann beim Abkühlen

meist sofort. Der Siedepunkt liegt bei 253° C, der Schmelzpunkt bei 36,5° C.

Das gewonnene Produkt ist als halogenfrei anzusprechen, da selbst mit der scharfen Kupferprobe kaum noch Spuren von Halogen nachzuweisen sind. Es giebt, mit Natrium und Alkohol reduziert, die Pyrazolinreaktion.

Das neue Pyrazol stimmt also völlig mit dem von Knorr hergestellten Phenylmethylpyrazol überein. Auch die Analyse gab stimmende Zahlen.

Analyse.

0,2783 g Substanz: 0,7729 g CO_2, 0,1626 g H_2O.
0,1963 g Substanz: 0,5467 g CO_2, 0,1081 g H_2O.

$C_{10}H_{10}N_2$ Berechnet:	Gefunden:	
C = 75,95 %	75,74 %	75,95 %
H = 6,32 „	6,48 „	6,12 „

Ausbeutebestimmung:

Aus 7 g Brompyrazol mit 14 g Zinkstaub und einstündiger Behandlung: 4,50 g Pyrazol (Berechn. 4,66 g).

Reduktion des Chlorpyrazols.

Für eine allgemeine Bedeutung dieser Reaktion zur Darstellung von Pyrazolen, auf die in der Einleitung hingewiesen wurde, war es von Wichtigkeit, das Chlorpyrazol reduzieren zu können, da dieses weit leichter zugänglich ist, als das Brompyrazol. Deshalb wurden zur Reduktion des Chlorpyrazols Versuche ausgeführt mit:
Zinkstaub und conc. Salzsäure
„ „ Natronlauge in alkohol. Lösung
Aluminium „ „ „ „ „
„ „ „ „ wässr. Lösg. u. susp. Pyr.
„ „ conc. Salzsäure.

Aber die Erwartungen wurden in keiner Weise erfüllt; die erste Methode, also die auch beim Brompyrazol zur Anwendung gekommene, lieferte von allen noch die besten Resultate. Im günstigsten Falle wurden aus 20 g Chlorpyrazol unter Anwendung von 80 g Zinkstaub und einer Behandlung von 6 Stunden, 8 g reduciertes Pyrazol oder ca. 48 % der Theorie gewonnen. War dies nun schon ein sehr wenig befriedigendes Resultat, so kam auch noch als weiterer Übelstand in Betracht, dass eine Reindarstellung des Phenylmethylpyrazols aus dem Reaktionsprodukt nicht möglich war wegen der geringen Siedepunktsdifferenz der beiden Pyrazole. Es wäre überhaupt kaum möglich gewesen, auch nur eine annähernde Trennung durch Destillation zu bewirken, wenn nicht zwei Mittel über diese Schwierigkeiten hinweggeholfen hätten. Erstens war es nämlich möglich, durch Einimpfen von Krystallen des halogenfreien Pyrazols in das flüssige Reaktionsprodukt das feste Pyrazol zur Ausscheidung zu bringen und durch Abpressen auf Thonteller einigermassen von Chlorpyrazol zu befreien, sodann gestattete die Beobachtung, dass aus salzsaurer Lösung mit Wasserdampf zuerst das Chlorpyrazol, dann erst, und zwar sehr schwer, das andere Pyrazol sich verflüchtigt, eine bequeme, wenn auch nicht vollkommene Trennung.

Das mehrfach destillierte Produkt ging bei 253 bis 255 ° C über und schmolz bei 35 ° C, war aber auf keine Weise halogenfrei zu bekommen.

Die Bildung des Phenylmethylpyrazols fand auch statt bei einer Reaktion, die in ganz anderer Absicht angestellt worden war.

Es wurden nämlich Versuche ausgeführt, die die Herausnahme der beiden Bromatome aus dem Phenylmethyl 4-5-Dibrompyrazol bezweckten, um auf diese Weise den Ausgleich der frei gewordenen Affinitäten

unter Kuppelung zweier Pyrazolmoleküle herbeizuführen. Statt der gewünschten Bindung trat nun in einem Falle eine Substitution der Bromatome durch Wasserstoff d. h. Bildung von Phenylmethylpyrazol ein, eine Beobachtung, die den Weg zur quantitativen Reduktion des Chlorpyrazols zeigte.

Der erste Kernkuppelungsversuch, welcher nach Art der Fittigschen Synthese mit Natrium und Dibrompyrazollösung ausgeführt wurde, gab kein Resultat. Das Natrium wirkte selbst in der Wärme nicht ein.

Es wurde infolgedessen nach anderen Analogiefällen für die gewünschte Reaktion gesucht. Als ein solcher Fall konnte die Überführung des Isatinchlorids in Indigo durch Iodwasserstoff betrachtet werden, wobei eine Eliminierung von Chlor unter Zusammenschluss zweier Moleküle stattfindet.

Anknüpfend an diese Thatsache, wurde das Dibrompyrazol nun mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor 6 Stunden auf 180—190° C erhitzt. Durch Ausäthern des mit Alkali neutralisierten Rohrinhaltes wurde das gebildete Produkt gewonnen, das aber nichts anderes als das Phenylmethylpyrazol darstellte. Der Jodwasserstoff hatte also nur reduzierend gewirkt.

Diese beobachtete Wirkung des Jodwasserstoffs wurde nun auch an dem auf andere Weise nicht vollständig reduzierbaren Chlorpyrazol probiert, und das Resultat war ein überaus günstiges. Es gelang nicht nur, eine fast quantitative Ausbeute an halogenfreiem Pyrazol, sondern auch ein völlig reines Produkt, in dem kein Halogen mehr nachweisbar war, zu erzielen.

Folgende Ausführung der Reaktion hat sich als die beste erwiesen:

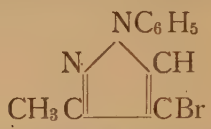
Das Chlorpyrazol wird mit der gleichen Menge roten Phosphors und der vierfachen Gewichtsmenge einer 20 % Jodwasserstoffsäure 10 Stunden auf 170 bis

180° C im Druckrohr erhitzt. Nach dem Erkalten wird der flüssige Rohrinhalt neutralisiert und das Pyrazol mit Äther ausgeschüttelt oder mit Wasserdampf abgeblasen.

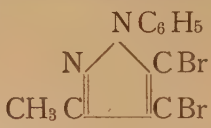
Das Pyrazol siedet auch in diesem Fall bei 253° C.

Einwirkung von Brom auf 1-Phenyl-3-methylpyrazol.

1-Phenyl-3-methyl-4-brompyrazol.



1-Phenyl-3-methyl-4-5-dibrompyrazol.



Die Einwirkung von Brom auf das Phenylmethylpyrazol ist bisher noch nicht studiert worden, sie war aber für diese Abhandlung besonders interessant, weil sich theoretisch die Bildung von Körpern voraussehen liess, die entweder identisch oder isomer mit den eingangs beschriebenen Pyrazolen sein mussten.

Bei der Einwirkung von Brom auf Phenylmethylpyrazol in ätherischer Lösung konnte eine glatte Bildung von Mono- oder Dibrompyrazol nicht konstatiert werden, erstere Verbindung war auf diese Weise überhaupt nicht zu erhalten, letztere entstand in nicht befriedigender Ausbeute.

Dagegen liess sich das Dibrompyrazol durch direkte Behandlung des Pyrazols mit Brom sehr gut erhalten.

Die Einwirkung des Broms ist in diesem Fall eine ziemlich heftige und erfolgt unter starker Wärmeentwicklung, sodass Vorsicht geboten ist. Das nach dem Erkalten erstarrte Produkt wird in Äther gelöst und die ätherische Lösung mit Alkali, später mit Wasser geschüttelt. Die aus Alkohol krystallisierte Substanz ist identisch mit obigem Phenylmethyldibrompyrazol.

Analyse:

0,2672 g Substanz: 0,3196 g AgBr.

$C_{10}H_8N_2Br_2$ Berechnet:	Gefunden:
$Br = 50{,}63\,\%$	$50{,}86\,\%$

Das Monobrompyrazol bildete sich, wenn die Bromierung (berechnete Menge Brom) des Phenylmethylpyrazols in Eisessiglösung vorgenommen wurde. Die Eisessiglösung wurde nach erfolgter Reaktion stark mit Wasser verdünnt und ausgeäthert, und die ätherische Lösung zur Entfernung der mitgelösten Essigsäure und geringer Mengen Brom mit Natronlauge geschüttelt. Das aus der getrockneten Ätherlösung gewonnene Produkt siedete fast konstant, aus ihm wurde durch Destillation das Monobrompyrazol als eine farblose, ölige Flüssigkeit vom Siedepunkte 311—313° C (Thermometer nicht im Dampf) erhalten.

Spez. Gew. 1,4575 bei 8° C.

Analyse:

0,2450 g Substanz: 0,1914 g AgBr.

$C_{10}H_9N_2Br$ Berechnet:	Gefunden:
$Br = 33{,}75\,\%$	$33{,}69\,\%$

Dieses Brompyrazol ist offenbar mit dem 5-Brompyrazol isomer und enthält das Bromatom in 4-Stellung Es ist in seinen Eigenschaften dem letzteren ganz ähnlich;

es löst sich nicht in Wasser oder Alkali, wohl aber in concentrierten Säuren, aus welcher Lösung es mit Wasser wieder ausfällt; bei weiterer Bromierung liefert es das Dibrompyrazol. Eine Identität beider Substanzen kann nicht vorliegen, da sowohl im Siedepunkt wie im spezifischen Gewicht erhebliche Differenzen konstatiert werden können. Auch der Geruch des 4-Brompyrazols ist eigentümlich und erinnert nicht an den des 5-Brompyrazols.

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Landes-Universität Rostock auf Veranlassung des Herrn Professor Dr. A. Michaelis ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, diesem meinem hochverehrten Lehrer für die freundliche Unterstützung und die wertvollen Ratschläge, die er mir während meiner Arbeit stets in reichem Masse zu teil werden liess, meinen herzlichsten Dank auch an dieser Stelle auszusprechen.